

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1972

N°

97

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

PIERRE BENTOLILA

Né le 1^{er} Août 1944 à ALGER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1972

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE LAPIN DU TRAITEMENT DE L'INTOXICATION
OXYCARBONÉE AIGUE PAR SÉRUM OXYGÉNÉ.

Président : Monsieur P. LECHAT, Professeur.

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

Année 1972

N°

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

PIERRE BENTOLILA

Né le 1^{er} Août 1944 à ALGER

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

1972



ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE LAPIN DU TRAITEMENT DE L'INTOXICATION
OXYCARBONÉE AIGUE PAR SÉRUM OXYGÉNÉ.

Président : Monsieur P. LECHAT, Professeur.

UNIVERSITÉ DE PARIS VI
FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-ANTOINE

19

Année 1972

THÈSE

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

PIERRE BENTOLLA
Né le 17 août 1941 à ALGER

1972

PRÉSENTÉE ET SOUSMISE PUBLIQUEMENT LE



ÉTUDE EXPÉRIMENTALE CHEZ LE LAPIN DU TRAITEMENT DE L'INTOXICATION
OXYCARBONÉE AIGUE PAR SÉRUM OXYGÈNE.

Président : Monsieur P. LECHAT, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE SAINT ANTOINE - PARIS

ANNEE 1972

N°

THESE
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'Etat

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS

M. Mallet

par
PIERRE BENTOLILA
né le 1er Août 1944 à Alger

www
Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE EXPERIMENTALE CHEZ LE LAPIN DU TRAITEMENT
DE L'INTOXICATION OXYCARBONÉE AIGUE
PAR SERUM OXYGENE

Président : Monsieur le Professeur P. LECHAT

P. Lechat

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547102_0003

UNIVERSITE PARIS VI
FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

Professeurs titulaires

MM. ANDRE R.	Hématologie	MM. HUGELIN A.	Physiologie
BRISAUD H.	Pédiatrie	LAPLANE R.	Pédiatrie
BROCARD R.	Médecine	LE LORIER G.	Obstétrique
CAROLI J.	Médecine	LOEPER J.	Médecine expérimentale -
CATINAT J.	Cardiologie		Immunologie
CERBONNET G.	Chirurgie	LOYGUE J.	Chirurgie
CHERIGIE Ed.	Radiologie	MAROIS M.	Histologie
CHIGOT P.L.	Chirurgie infantile	MERGER R.	Obstétrique
CONTAMIN Fr.	Neurologie	MILHAUD G.	Biophysique
CONTE M.	Médecine	NICK J.	Neurologie
DAGUET L.	Bactériologie	ORCEL L.	Anatomie pathologique
DEBRAY J.	Médecine	PERRAULT M.	Médecine
FLABEAU F.	Chirurgie	POLONOVSKI Cl.	Pédiatrie
GERBEAUX J.	Thérapeutique	POLONOVSKI J.	Biochimie
GOSSET J.	Chirurgie	RICHET G.	Néphrologie
		WOLFROMM R.	Médecine

Professeurs sans chaire

MM. BRICOUT F.	Bactério-Virologie	MM. GOLVAN Y.J.	Parasitologie
CHALUT J.	Radiologie	LESTRADET H.	Pédiatrie
Mme CHAPUT A.	Stomatologie	PICARD J.	Biochimie
MM. DUHAMEL G.	Hématologie	ROUX Ch.	Embryologie
GIRARD F.	Physiologie		

Maîtres de Conférences

MM. AKOUN G.	Médecine	MM. GRUNER M.	Chirurgie infantile
ARDAILLOU R.	Physiologie	GUILMET Cl.	Anesthésiologie
BAUX S.	Chirurgie	GUIRAUDON G.	Anatomie
BOURY G.	Chirurgie	HERMAN D.	Médecine
CHEYMOL G.	Pharmacologie	HUGUET Cl.	Chirurgie
CHOUARD Cl.	O.R.L.	HUGUIER M.	Chirurgie
CLOAREC M.	Médecine	LASFARGUES G.	Pédiatrie
Mme COMBRISSE A.	Hématologie	LAUGIER A.	Radiologie
MM. COSCAS G.	Ophtalmologie	LEVY V.G.	Médecine
DAUTRY P.	Chirurgie	MALAFOSSE M.	Chirurgie
DECROIX G.	Pneumo-phtisio	MENSCH B.	Biophysique
DELIGNE P.	Anesthésiologie	MERY J.Ph.	Néphrologie
DOYON D.	Radiologie	Mme MIGNON Fr.	Néphrologie
DRY J.	Médecine	MM. OPOLON J.	Médecine
FOUET P.	Thérapeutique	PAQUELIN Fr.	O.R.L.
GAUTIER H.	Physiologie	PIERON R.	Médecine

MM. PISSARRO B.	Médecine préventive	MM. SALAT-J.	Obstétrique
POULET J.	Médecine	SALMON Ch.	Hématologie
RAMPINI Cl.	Biochimie	SANTARELLI J.	Obstétrique
RICHARDET J.M.	Pédiatrie	WARGON H.	Médecine expérimentale
ROLAND J.	Anatomie pathologique	WEINMANN S.	Biochimie

Enseignants Associés

Professeur Associé	MM. BLOCH-MICHEL H.	Rhumatologie
M. C. A. Associé	ELIAKIS Em.	Médecine légale

Enseignants Contractuels

M. C. A.	M. KIRSCH F.	Physiologie biochimique
----------	--------------	-------------------------

Chargés d'Enseignement

MM. BENOIST	Rhumatologie	MM. DUNET	Endocrinologie
BRUEZIERE	Chirurgie infantile	LOFFREDO	Obstétrique
CRISTOL	Cardiologie	SALOMON	Rhumatologie

Attachés d'Enseignement

MM. CASASSUS	Cardiologie	MM. HIVET	Chirurgie
COUVREUR	Thérapeutique	MIGNOT	Neurologie
DES LAURIERS	Neurologie	SAUVAN	Cardiologie
GALLOUEDEC	Pneumologie	VANNIER	Pneumologie

A ma femme,

A ma fille,

A mes parents,

A ma famille,

A mes amis.

A Monsieur le Professeur P. LECHAT,

qui m'a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

En hommage respectueux et reconnaissant.

A mon Maître, Le Professeur Georges OLIVE,

qui a bien voulu me confier les fonctions
d'Interne dans son Service, et qui a guidé
ce travail en me donnant avec bienveillance
les moyens de le réaliser.

En témoignage de ma reconnaissance et de
mon profond respect.

A mon Ami, le Docteur Gilles TRAN CONG MINH,

qui a accepté de collaborer étroitement à
l'expérimentation.

Qu'il me soit permis de le remercier de son
aide précieuse et de sa large contribution
personnelle.

A tous les membres du
Laboratoire de Chimie et Biologie de
l'hôpital Saint Vincent de Paul, à Paris.

En les remerciant de l'aide qu'ils m'ont
apportée.

A mes Maîtres, Chefs de Services Hospitaliers,

Monsieur le Docteur P. CRIMAIL

Monsieur le Docteur SAM LEWI

Monsieur le Professeur H. LESTRADET

Monsieur le Professeur POULET

En témoignage de ma gratitude.

P L A N

- Table des principales abréviations utilisées
- Introduction
- Sérums oxygénés et principaux éléments de physiopathologie se rapportant à leur emploi dans l'intoxication oxycarbonée
- Etude qualitative in vitro du déplacement de l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine, sous l'influence d'un "sérum oxygéné".
- Etude quantitative in vivo, chez le lapin, du déplacement de l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine, sous l'influence d'un "sérum oxygéné".
- Conclusion
- Bibliographie.

T A B L E D E S P R I N C I P A L E S A B R E V I A T I O N S ---

B.M.	Bain-Marie
CO	Oxyde de Carbone
D.O.	Densité Optique
Hb	Hémoglobine (dite hémoglobine réduite)
HbCO	Carboxyhémoglobine
HbO ₂	Oxyhémoglobine
I.A.	Intra-artériel (le)
I.V.	Intra-veineux (se)
ml	Millilitre
mmHg	Millimètre de mercure
mn	Minute
nm	Nanomètre (1 nm = 10 ⁻⁹ mètre)
O ₂	Oxygène
pCO ₂	Pression partielle de gaz carbonique dans le sang artériel
pO ₂	Pression partielle d'oxygène dans le sang artériel
S.O.	Sérum oxygéné
S.O.x vol	Sérum oxygéné à x volumes pour un
tps	Temps
[X]	Concentration ou taux de la substance X dans 100 ml
λ	Longueur d'onde chromatique.

INTRODUCTION

Ce travail a pour objet l'étude expérimentale d'une nouvelle forme d'oxygénothérapie utilisable dans le traitement de l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone.

L'oxygénothérapie présente un intérêt indiscutable dans le traitement de cette intoxication. Quelle que soit la méthode employée, l'oxygène est fourni sous la forme d'un mélange gazeux plus ou moins riche, à l'organisme qui l'absorbe par voie pulmonaire.

Certes, les moyens de traitement déjà existants sont variés et il ne saurait être question de discuter par exemple l'efficacité de l'oxygénothérapie par caisson hyperbare. En pratique cependant, leur mise en jeu se heurte bien souvent au retard d'acheminement, aux difficultés d'installation, au nombre des victimes, etc...

Une méthode palliant ces inconvénients et permettant une utilisation plus rapide et plus aisée de l'oxygène serait un atout précieux mis à la disposition, non seulement de tout praticien même isolé, mais encore d'un grand nombre d'équipes de secours.

Or, les travaux de M. R. BOISSEAU ont démontré la possibilité d'utiliser une forme et une voie nouvelles d'administration de l'oxygène : l'injection intra-veineuse de "peroxyde d'hydrogène injectable" ; ce terme désigne une solution isotonique d'eau oxygénée, obtenue par dilution d'eau oxygénée à 10 volumes du Codex dans un sérum physiologique et aboutissant à un produit final à 0,5 volume. Cette préparation doit être faite extemporanément pour éviter d'éventuelles déperditions d'oxygène.

Ces travaux préliminaires ont démontré le pouvoir oxygénant et l'absence de toxicité du "peroxyde d'hydrogène injectable" à 0,5 vol., administré par voie intra-veineuse chez le lapin adulte, au débit de 20 ml/mn.

Ainsi, il nous est apparu particulièrement intéressant d'étudier l'application de cette forme thérapeutique nouvelle au traitement de l'intoxication oxycarbonée aiguë, où le problème est non seulement d'apporter à l'organisme de l'oxygène, mais encore de déplacer et d'éliminer le "poison" que représente l'oxyde de carbone.

L'administration d'oxygène sous forme d'un "sérum oxygéné" (S.O.) par voie veineuse constituerait un moyen simple, efficace, maniable, rapide et peu coûteux de traitement de cette intoxication.

Après avoir rappelé les principaux éléments de physiopathologie se rapportant au cadre de notre recherche dans l'intoxication oxycarbonée, nous aborderons l'étude qualitative in vitro du déplacement de l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine sous l'effet de l'oxygène fourni par un sérum oxygéné. Puis nous poursuivrons cette étude sur le plan quantitatif in vivo chez le lapin. Cependant il nous a fallu au préalable réaliser la mise au point d'une méthode de dosage semi-quantitatif de la carboxyhémoglobine répondant exactement aux besoins de notre expérimentation et effectuer un certain nombre d'essais préliminaires destinés à définir les conditions d'utilisation de l'oxygénothérapie par voie veineuse.

La conclusion nous permettra de faire la synthèse de ce travail qui aborde en fait un problème assez vaste et d'exposer à côté des résultats obtenus, diverses constatations et un certain nombre de problèmes encore en suspens.

C H A P I T R E I

SERUMS OXYGENES ET PRINCIPAUX ELEMENTS DE PHYSIOPATHOLOGIE SE RAPPORTANT A LEUR EMPLOI DANS L'INTOXICATION OXYCARBONEE

I - DIFFERENTS SERUMS OXYGENES UTILISES.

II - OXYGENOTHERAPIE PAR S.O. DANS LE CADRE D'UNE INTOXICATION
OXYCARBONEE .

I - SERUM OXYGENE - S.O.

1° Définition.

Le terme de "sérum oxygéné" (S.O.) désigne dans notre étude des solutions isotoniques de peroxyde d'hydrogène de titres variés, obtenues par dilution convenable d'eau oxygénée à 10 volumes du Codex. La dilution doit être pratiquée peu avant utilisation afin d'éviter une éventuelle déperdition d'oxygène.

Le produit final doit respecter l'isotonicité au plasma pour que l'équilibre hydro-électrolytique de l'animal ne soit pas perturbé et pour éviter les risques d'hémolyse lors de l'injection du S.O. par voie veineuse.

2° Préparation des différents S.O. utilisés.

- Sérum oxygéné à 0,5 volume (S.O. 0,5 vol)
 - . Eau oxygénée 10 vol. 5 ml
 - . NaCl 0,9 g
 - . Eau distillée stérileqsp 100 ml(un ml de S.O. 0,5 vol. libère 0,5 ml d'O₂)

- Sérum oxygéné à 1 volume (S.O. 1 vol.)
 - . Eau oxygénée 10 vol. 10 ml
 - . NaCl 0,9 g
 - . Eau distillée stérileqsp 100 ml(un ml de S.O. 1 vol. libère 1 ml d'O₂)

- Sérum oxygéné à 1,5 volume (S.O. 1,5 vol.)

. Eau oxygénée 10 vol.	15	ml
. NaCl	0,9	g
. Eau distillée stérileqsp	100	ml

(un ml de S.O. 1,5 vol. libère 1,5 ml d'O₂)

- Sérum oxygéné à 2,5 volume (S.O. 2,5 vol.)

. Eau oxygénée 10 vol.	25	ml
. NaCl	0,9	g
. Eau distillé stérileqsp	100	ml

(un ml de S.O. 2,5 vol. libère 2,5 ml d'O₂)

- Sérum oxygéné à 5 volumes (S.O. 5 vol.)

. Eau oxygénée 10 vol.	50	ml
. NaCl	0,9	g
. Eau distillée stérileqsp	100	ml

(un ml de S.O. 5 vol. libère 5 ml d'O₂)

NB (1) : Nous avons utilisé pour ces différentes préparations l'Eau Oxygénée à 10 volumes GIFRER.

NB (2) : Nous avons préféré au terme de "peroxyde d'hydrogène injectable" celui de "sérum oxygéné", suivi de l'indice du titre en volume du produit employé, (S.O. x vol.).

II - OXYGENOTHERAPIE PAR S.O. DANS LE CADRE D'UNE INTOXICATION OXYCARBONÉE.

A - Comportement de l'hémoglobine en présence d'oxyde de carbone.

1° Fixation de l'oxyde de carbone par l'hémoglobine.

L'hémoglobine (Hb) présente une affinité particulièrement grande pour l'oxyde de carbone (CO) qu'elle fixe en donnant de la carboxyhémoglobine (HbCO).



2° Déplacement de l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine.

L'oxygène est susceptible de déplacer l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine en donnant de l'oxyhémoglobine (HbO₂).



3° Affinité de l'hémoglobine pour l'oxyde de carbone.

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxyde de carbone est de 200 à 250 fois supérieure à celle de ce pigment pour l'oxygène.

Lorsque l'équilibre de la réaction (b) est atteint, il existe une relation simple entre les concentrations respectives de l'HbCO et de l'HbO₂ d'une part, et les pressions partielles de CO et de O₂ d'autre part.

$$\frac{\text{HbCO}}{\text{HbO}_2} = M \frac{p_{\text{CO}}}{p_{\text{O}_2}} \quad \text{et } M \neq 250$$

4° Affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène en présence de carboxyhémoglobine.

Lors d'une intoxication oxycarbonée l'hémoglobine restante, dite fonctionnelle, c'est-à-dire celle qui n'est pas liée au CO, présente une affinité pour l'oxygène considérablement augmentée ; ainsi, alors que chez un sujet normal une pO_2 à 100 mm Hg est nécessaire pour obtenir une saturation en O_2 de l'Hb à 95 %, chez un sujet intoxiqué, dont le sang contient 60 % d'HbCO et 40 % d'Hb fonctionnelle, il suffit d'une pO_2 à 40 mm Hg pour obtenir le même pourcentage de saturation.

L'affinité plus grande de l'Hb pour l' O_2 empêche alors ce pigment de céder facilement l' O_2 qu'il transporte aux tissus. Cet effet s'ajoute au déficit fonctionnel dû à la transformation de l'Hb O_2 en HbCO.

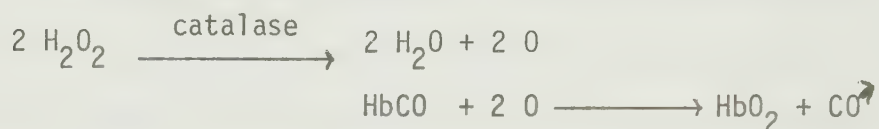
De ce fait, la quantité d'oxygène disponible pour les tissus est à la fois diminuée et cédée moins facilement car l'augmentation de l'affinité de l'Hb pour l' O_2 crée un obstacle à sa libération au niveau des tissus. Ainsi, l'oxygénothérapie apparaît, dans ces conditions, avoir un double effet sur l'hémoglobine : diminuer la quantité d'HbCO, et parallèlement, ramener à une valeur normale l'affinité de l'Hb pour l'oxygène. Les expériences que nous nous proposons de réaliser en utilisant l'oxygène apporté par voie veineuse, devront vérifier l'hypothèse qu'un S.O. est adapté au but recherché, tout en restant inoffensif pour l'organisme qui le reçoit.

B - Déplacement de l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine par l'oxygène fourni par un S.O.

1° Libération de l'oxygène par un S.O.

Le S.O. fournit de l'oxygène sous forme de H_2O_2 . Sous l'action de la catalase normalement présente dans le sang, l'oxygène est libéré ; il est susceptible de déplacer l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine.

Schématiquement :



A 0°C, une molécule de catalase décompose $4,2 \cdot 10^4$ molécules d' H_2O_2 par seconde ; c'est dire la rapidité et l'intensité de la réaction et la nécessité d'opérer in vivo à des dilutions appropriées.

2° Intérêt du S.O. dans le déplacement de l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine par l'oxygène qu'il contient.

Dans l'intoxication oxycarbonée, il s'agit non seulement de fournir de l' O_2 à l'organisme mais encore de le fournir dans des conditions où il soit capable de déplacer l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine afin de la transformer en oxyhémoglobine avec un maximum de rendement.

Or, un S.O. est susceptible de constituer un mode d'oxygénothérapie efficace par la quantité appréciable d'oxygène qu'il apporte et par les conditions particulières dans lesquelles l'oxygène se trouve être libéré au contact de la carboxyhémoglobine. En effet :

a) Il est libéré sous forme d'oxygène naissant dont on peut espérer une activité supérieure pour déplacer l'oxyde de carbone.

b) il est libéré suffisamment rapidement pour se trouver à une pression partielle élevée dans le sang, or l'importance du déplacement de l'oxyde de carbone varie en raison directe de l'élévation de la pO_2 , et celle-ci est extrêmement élevée du point d'injection du S.O. jusqu'à la traversée pulmonaire où tendent à s'équilibrer les pO_2 sanguine et alvéolaire, et où s'élimine définitivement l'oxyde de carbone déplacé ; l'efficacité du S.O. sera importante pendant toute la durée de ce parcours. Cette durée pendant laquelle seront réunies les conditions favorables à un déplacement de l'oxyde de carbone varie en fonction de la situation du point d'injection : après une injection intraveineuse au bras, elle serait de 3 secondes chez l'Homme (vitesse circulatoire bras-poumon).

CHAPITRE II

ETUDE QUALITATIVE IN VITRO DU DEPLACEMENT DE L'OXYDE DE CARBONE DE LA CARBOXYHEMOGLOBINE, SOUS L'INFLUENCE D'UN SERUM OXYGENE

I - GENERALITES.

II - CRITERES DE DISTINCTION SPECTROPHOTOMETRIQUE ENTRE LES
DIFFERENTS PIGMENTS, HbO_2 , Hb, HbCO .

III - METHODE D'ETUDE.

IV - RESULTATS.

V - ANALYSE DES RESULTATS ET CONCLUSIONS RELATIVES A CETTE
SERIE D'EXPERIENCES.

I - GENERALITES.

Notre premier soucis a été d'étudier si, in vitro, l'oxygène apporté par un S.O. était capable de déplacer le CO de l'HbCO comme nous en avions précédemment émis l'hypothèse.

Pour mettre en évidence une éventuelle transformation de l'HbCO en HbO₂ nous avons utilisé l'enregistrement des spectres d'absorption qui permet une distinction qualitative facile entre Hb, HbO₂ et HbCO.

II - CRITERES DE DISTINCTION SPECTROPHOTOMETRIQUES ENTRE LES DIFFERENTS PIGMENTS HbO_2 , Hb, HbCO .

1° Spectres d'absorption de l' HbO_2 , l'Hb et l' HbCO .

HbO_2 :

L'oxyhémoglobine présente 2 pics d'absorption à 577 et 543 nm
(fig 1 courbe A)

Hb réduite :

L'hémoglobine réduite présente une large bande d'absorption dont
le maximum se situe à 555 nm (bande de Stokes). (fig 1 courbe A')

HbCO :

La carboxyhémoglobine présente deux pics d'absorption à 570 et
536 nm (fig 2 courbe B), légèrement décalés vers la droite par rapport à
ceux de l' HbO_2 .

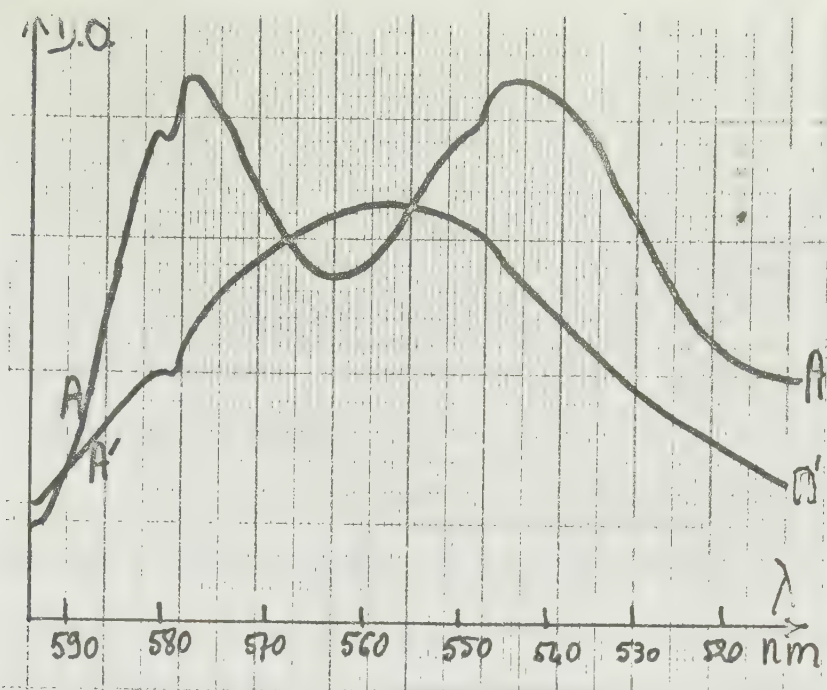
2° Critère de distinction fondé sur le décalage des spectres d'absorption.

Le décalage des pics d'absorption sous l'action d'un S.O. fournit
un premier critère de distinction. Si, partant d'une solution ayant un spec-
tre correspondant à celui de l' HbCO , nous parvenons sous l'action d'un S.O.
à déplacer les pics d'absorption vers ceux de l' HbO_2 (vers la gauche), nous
pourrons considérer que le S.O. a transformé tout ou partie de l' HbCO en
 HbO_2 .

3° Critère de distinction utilisant l'action de l'hydrosulfite de sodium.

L'hydrosulfite de sodium "réduit" l' HbO_2 en Hb, mais n'a pas d'action sur l'HbCO. Une modification du spectre affirmera la présence d' HbO_2 (fig 1). Au contraire, si les courbes d'enregistrement ont la même allure, c'est qu'il n'y avait que de l'HbCO dans la solution initiale (Fig 2)

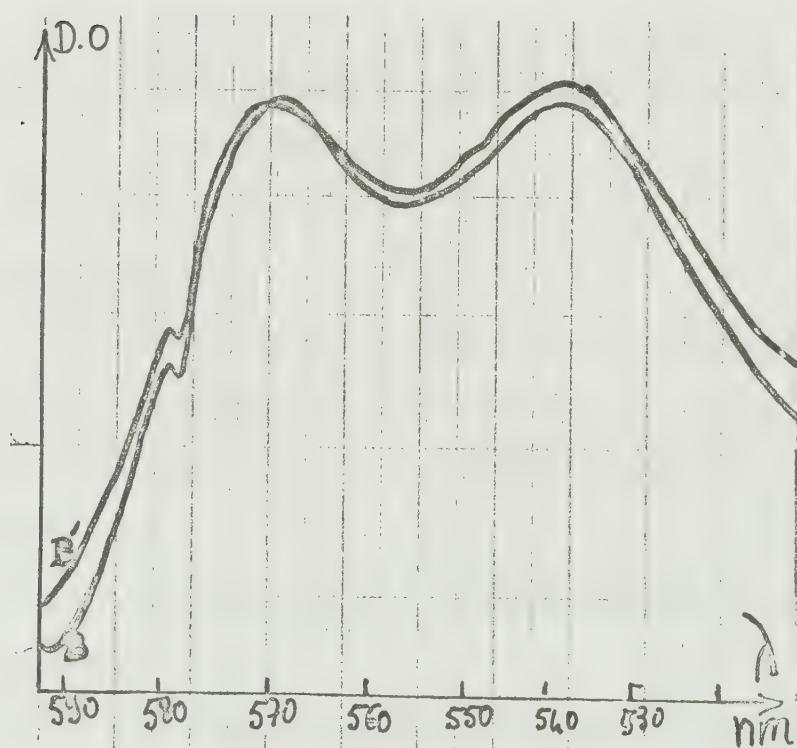
En présence d'un mélange HbO_2 - HbCO, les modifications provoquées seront moins sensibles mais resteront néanmoins décelables.



A : Spectre d'absorption de l'HbO₂

A' : Spectre d'absorption de l'Hb (après adjonction de quelques cristaux d'hydrosulfite de sodium).

Fig. 1



B : Spectre d'absorption de l'HbCO

B' : Spectre non modifié par l'adjonction d'hydrosulfite de sodium.

Fig. 2

III - METHODE D'ETUDE.

A - Matériel utilisé.

On utilise du sang humain recueilli sur fluorure de sodium ou une solution d'hémoglobine dont le taux est compris entre 10 et 15 g pour 100 ml. Celle-ci est obtenue par hémolyse en solution hypotonique de globules rouges préalablement lavés ; son effet catalasique est conservé.

- . Sérums oxygénés : à 1,5 vol. et 5 vol.
- . Eau distillée privée d'oxygène (par ébullition ou barbotage d'azote).
- . Hydrosulfite de sodium ($\text{Na}_2 \text{S}_2 \text{O}_4$).
- . Spectrophotometer (DB BECKMAN) et enregistreur (SERVOTRACE type PE SEFRAM).

B - Mode opératoire.

. Du gaz de ville riche en oxyde de carbone barbote dans du sang recueilli sur fluorure de sodium ou dans une solution d'hémoglobine et transforme totalement l'hémoglobine en carboxyhémoglobine (contrôlée par spectrophotométrie.)

. Un échantillon est prélevé dans une seringue à l'abri de l'air atmosphérique.

. On ajoute très progressivement à cet échantillon de sang, un volume égal de S.O. Un dégagement d'oxygène en fines bulles se produit, conséquence de l'action catalasique du sang sur le peroxyde d'hydrogène.

. Une dilution au 1/500ème est réalisée dans les conditions suivantes :

Sang : 0,1 ml

Eau distillée désaturée en oxygène:..... 50 ml

. On effectue ensuite un enrégistrement du spectre d'absorption de l'hémolysat dilué, avant et après addition de quelques cristaux d'hydro-sulfite de sodium dans la cuve d'absorption. On peut alors, par comparaison avec des courbes témoins d'HbO₂ et d'HbCO se rendre compte de la composition de l'échantillon étudié.

IV - RESULTATS.

1° Expérience N° 1 (fig 3)

- . Effectuée sur sang humain, recueilli sur fluorure de sodium.
- . Sêrum oxygéné utilisé : S.O. 5 vol.

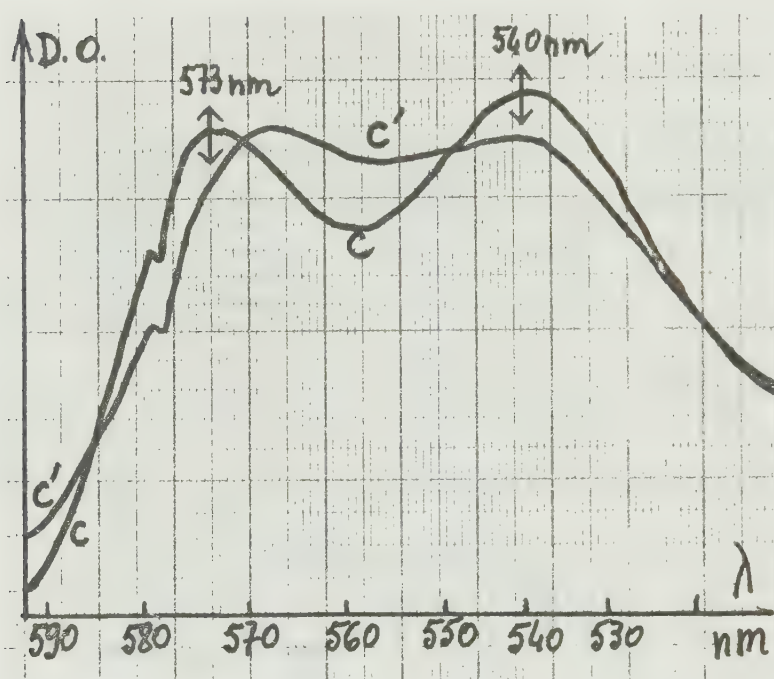


Fig. 3

- . Etude spectroscopique :

Courbe C : Spectre d'absorption, obtenu après action de S.O. 5 vol. sur la carboxyhémoglobine. Les maximum d'absorption se situent à 573 et 540 nm.
Courbe C' : Modification du spectre après introduction de quelques cristaux d'hydrosulfite de sodium dans la cuve d'absorption.

NB : Les flèches $\updownarrow$ indiquent sur la figure, les maximum d'absorption du produit obtenu après action du S.O., et permettent de repérer les longueurs d'ondes correspondantes.

2° Expériences N° 2 et 3

a) Expérience N° 2, fig 4.

. Effectuée sur solution d'hémoglobine humaine

. Sérum oxygéné utilisé : S.O. 5 vol.

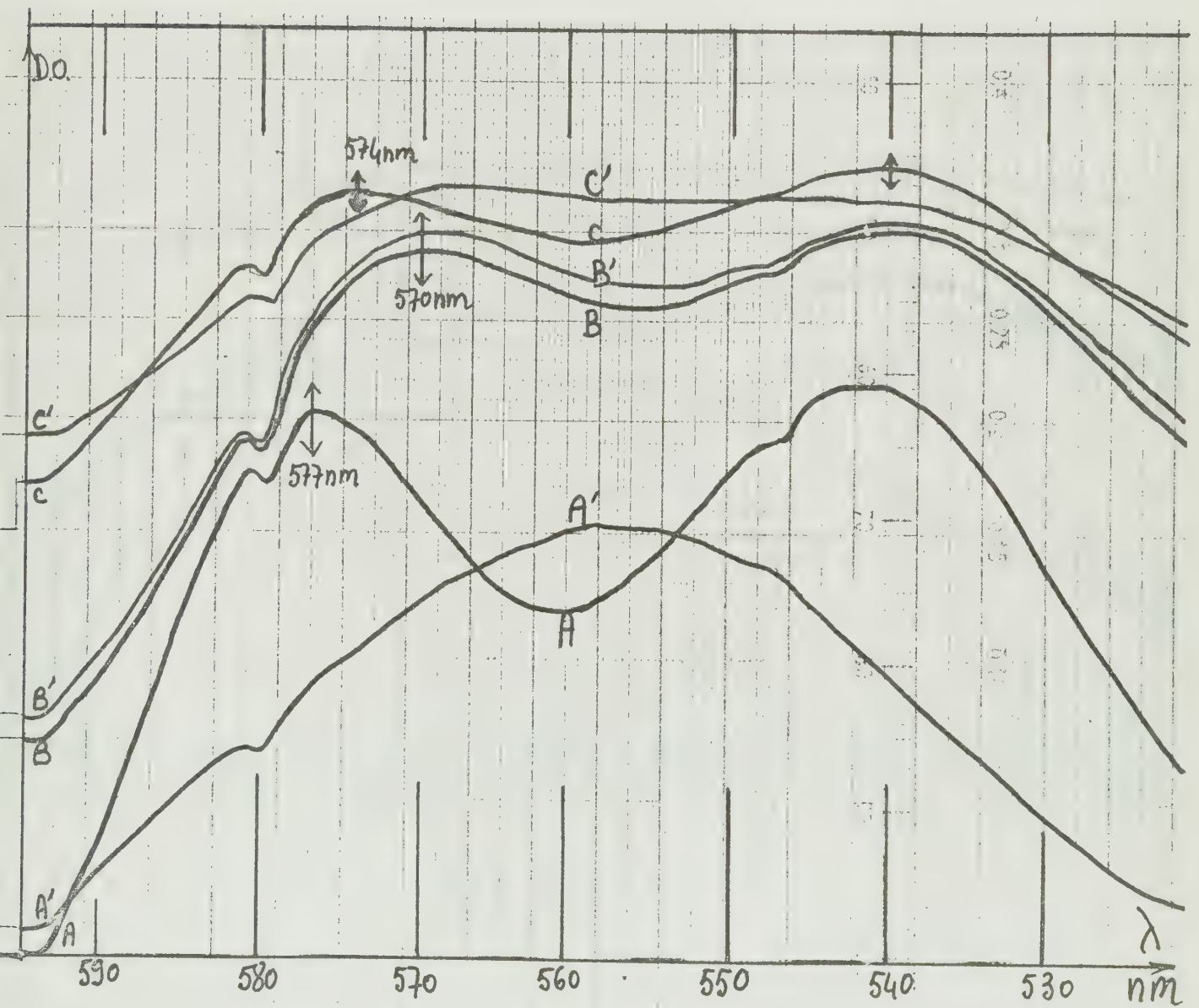


Fig 4

b) Expérience N° 3, fig 5.

. Effectuée sur sang humain recueilli sur fluorure de sodium

. . Sérum oxygéné utilisé : S.O. 1,5 vol.

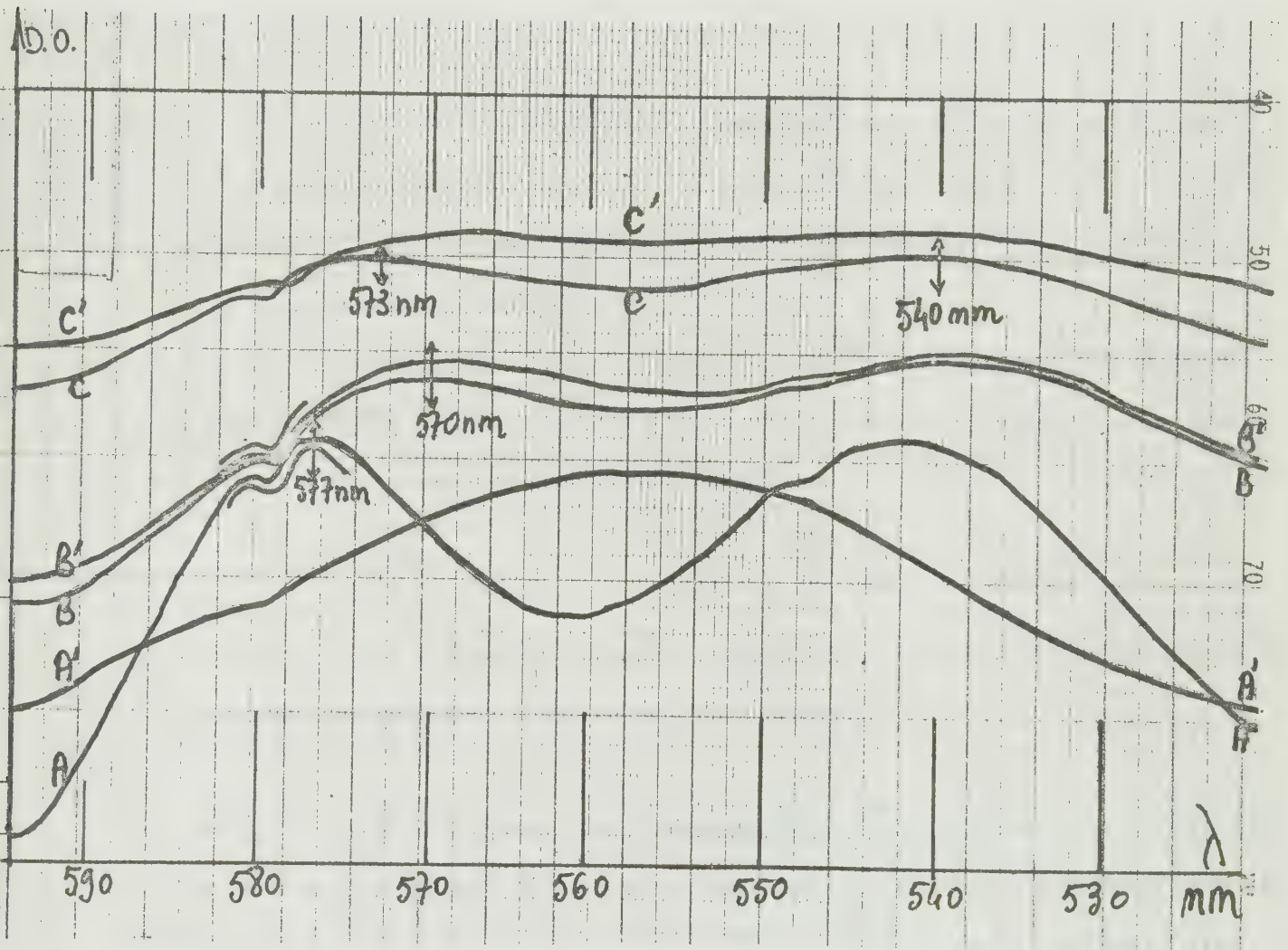


Fig. 5

c) Etude spectroscopique des expériences 2 et 3.

. Courbes témoins A et A' : Spectres d'absorption de l'HbO₂ (A) et de l'Hb (A') obtenus avant et après l'addition d'hydrosulfite de sodium.

. Courbes témoins B et B' : Spectres d'absorption de l'HbCO, avant (B) et après (B'), addition d'hydrosulfite de sodium ; (pas de modification du spectre).

. Courbe C : Spectre d'absorption obtenu après action du S.O. 5 vol. (expérience 2), et du S.O. 1,5 vol. (expérience 3), sur la solution d'HbCO. Il comporte deux maximum d'absorption très aplatis, se situant aux environs de 574 et 540 nm.

. Courbe C' : Modification du spectre précédent, obtenue après introduction d'hydrosulfite de sodium dans la cuve d'absorption. La courbe prend un aspect en plateau très allongé.

N.B. (1) : Les flèches  indiquent les maximum d'absorption et permettent de repérer les longueurs d'ondes correspondantes.

N.B. (2) : Les différences de niveau de départ des courbes sont le résultat d'un décalage mécanique de l'enregistrement des spectres, effectué dans le but de faciliter l'interprétation de la figure ; elles ne reflètent donc pas des différences de densité optique.

V - ANALYSE DES RESULTATS ET CONCLUSIONS RELATIVES A CETTE
SERIE D'EXPERIENCES.

1° Les spectres d'absorption obtenus après action des S.O. 1,5 vol et 5 vol sur un sang dont la totalité de l'hémoglobine avait été préalablement transformée en carboxyhémoglobine, présentent des maximum d'absorption dont la position est intermédiaire entre celle des maximum d'absorption de l'HbO₂ et de l'HbCO. Le premier pic est situé entre les longueurs d'onde 577 nm (HbO₂) et 570 nm (HbCO), le second pic entre les longueurs d'onde 543 nm (HbO₂) et 536 nm (HbCO). Les maximum d'absorption sont très étalés et se situent aux environs de 573 et 540 nm dans les trois expériences.

2° Après l'addition d'hydrosulfite de sodium, le spectre d'absorption de la solution d'HbCO traitée par les S.O. se modifie pour prendre une allure en plateau très allongé, intermédiaire entre le spectre de l'Hb présentant un seul maximum à 555 nm, et celui de l'HbCO présentant deux maximum à 570 et 536 nm.

3° L'action des S.O. 1,5 et 5 vol sur la solution d'HbCO a provoqué deux modifications essentielles : Décalage vers la gauche des maximum d'absorption, et aplatissement du spectre avec disparition des maximum d'absorption après action de l'hydrosulfite de sodium.

Ceci indique qu'il ne s'agit plus d'HbCO pure, mais d'un mélange en proportion non déterminée d'HbO₂ et d'HbCO. Un déplacement de l'oxyde de carbone s'est donc bien produit sous l'influence de l'oxygène apporté par le S.O.

Cependant il faut considérer que ces résultats ont été obtenus in vitro dans des conditions inacceptables in vivo :

- Titres élevés des S.O. au cours des deux premières expériences.
- Quantité importante de S.O. introduite dans le sang, inacceptable in vivo, etc...

Mais ces résultats ont, par contre, l'avantage de nous apporter les éléments essentiels qui nous permettent d'aborder maintenant l'expérimentation sur l'animal.

C H A P I T R E I I I

ETUDE QUANTITATIVE IN VIVO, CHEZ LE LAPIN, DU DEPLACEMENT DE L'OXYDE DE CARBONE DE LA CARBOXYHEMOGLOBINE SOUS L'INFLUENCE D'UN SERUM OXYGENE .

I - MODE OPERATOIRE SUIVI AU COURS DES EXPERIENCES SUR L'INTOXICATION DU LAPIN PAR L'OXYDE DE CARBONE.

A - Conduite générale des expériences.

- 1° Préparation de l'animal
- 2° Intoxication de l'animal
- 3° Etude de la phase de détoxication
- 4° Fin de l'expérience

B - Analyse et interprétation de l'expérience.

- 1° Courbe graphique
- 2° Degré initial d'intoxication sanguine
- 3° Evaluation de la chute du taux d'HbCO

II - DOSAGES ET DETERMINATIONS DIVERS.

A - Méthode de dosage semi-quantitatif de la carboxyhémoglobine.

- 1° Généralités et présentation de la méthode

- 2° Exposé de la technique
- 3° Réalisation de gammes étalons pour le dosage de la carboxy-hémoglobine dans le sang humain et dans le sang de lapin
- 4° Remarques importantes

B - Autres dosages.

- 1° Dosage de méthémoglobine
- 2° Bilan électrolytique
- 3° Bilan acido-basique ; détermination de la pO_2 , pCO_2 et du pH
- 4° Autres déterminations

III - EXPOSE DES RESULTATS.

A - Expériences témoins permettant d'étudier la disparition spontanée de la carboxyhémoglobine, chez le lapin intoxiqué par l'oxyde de carbone.

- 1° Les expériences
- 2° Bilan des expériences témoins

B - Expériences permettant d'établir l'effet des serums oxygénés, sur la vitesse de disparition de la carboxyhémoglobine, chez un lapin intoxiqué par l'oxyde de carbone.

- 1° Expériences utilisant le S.O. 0,5 vol.
- 2° Expériences utilisant le S.O. 1 vol.
- 3° Expériences utilisant le S.O. 1,5 vol.

- 4° Expériences utilisant des S.O. plus concentrés S.O. 2 vol et S.O. 2,5 vol.

IV - DISCUSSION DES RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION IN VIVO.

A - Tolérance.

- 1° Type du vaisseau
- 2° Distance du point d'injection au coeur
- 3° Le titre et le débit.

B - Etude cinétique de la disparition de la carboxyhémoglobine in vivo.

- 1° Disparition spontanée de l'HbCO
- 2° Effet d'un S.O. dans la disparition de l'HbCO

C - Exploration de différents paramètres biologiques au cours de l'intoxication oxycarbonée et de l'injection du S.O.

- 1° Etude de la pO_2
- 2° Recherche de formation de méthémoglobine
- 3° L'équilibre acido-basique
- 4° Equilibre hydro-électrolytique.

I - MODE OPERATOIRE SUIVI AU COURS DES EXPERIENCES SUR L'INTOXICATION DU LAPIN PAR L'OXYDE DE CARBONE.

A - Conduite générale des expériences.

L'ensemble de nos expériences portant sur la disparition de la carboxyhémoglobine, suit schématiquement le même processus ; c'est pourquoi il nous paraît utile d'en donner un aperçu général. Lorsqu'un détail intéressera une expérience particulière, il sera exposé lors du compte rendu de cette expérience.

1° Préparation de l'animal.

Les animaux choisis pour nos expériences sont des lapins mâles adultes de 3 Kg environ. L'animal est maintenu sur une table à contention et il y restera pendant toute la durée de l'expérience.

a) Anesthésie.

L'animal est anesthésié pour la pose de cathéters veineux et artériels.

Nous avons rapidement abandonné le MEBUBARBITAL I.V. administré à la dose initiale de 20 mg/Kg puis à la demande, au profit de l'anesthésie à l'éther ; l'éther anesthésique étant administré au lapin à l'aide d'un masque appliqué sur le museau de l'animal.

Cette technique a été préférée dans la grande majorité de nos expériences car elle permet une anesthésie légère et facilement contrôlable, comportant plus de sécurité pour l'animal. D'autre part, elle perturbe peu la fonction respiratoire (encombrement pulmonaire peu important et peu

durable) et permet une récupération très rapide à la fin de l'anesthésie.

Mais quelle que soit la technique adoptée, nous avons toujours attendu le retour à la normale de la fonction cardiorespiratoire, avant d'entreprendre l'intoxication oxycarbonée, de façon à éliminer les interférences indésirables.

b) Préparation proprement dite.

- Pose d'un cathéter indifféremment dans l'artère fémorale ou la carotide ; ce cathéter, muni d'un robinet à trois voies est destiné aux divers prélèvements de sang.

- Pose d'un catheter veineux, destiné à l'injection du S.O. dans la veine jugulaire (plus ou moins profondément introduit) ou dans la veine fémorale, ceci dans le but de faire varier le lieu d'injection du S.O. : plus celui-ci est éloigné du coeur, plus la durée du contact du S.O. et du sang avant le passage pulmonaire est augmentée.

L'injection du S.O. dans une veine de l'oreille du lapin s'est révélée délicate étant donné le protocole complexe de ces expériences : En effet, il est pratiquement impossible de débiter l'injection exactement au temps prévu, et d'un simple mouvement de l'oreille, l'animal risque d'interrompre l'injection et de faire échouer l'ensemble de l'expérience.

- Enfin l'animal est hépariné dès que possible en injectant 2500 à 3000 U.I. d'héparine liquide par voie intraveineuse.

2° Intoxication de l'animal

- L'intoxication est pratiquée après dissipation des effets de l'anesthésie.

- Elle est systématiquement précédée d'un prélèvement de sang artériel. Ce prélèvement "témoin" permettra si nécessaire, la mesure de constantes

biologiques en dehors de l'intoxication ainsi qu'un ajustement éventuel décrit au sous-chapitre II - A - 4° - d)

- Deux techniques ont été employées :

a) Intoxication externe in vitro.

Ce mode particulier d'intoxication consiste à prélever une certaine quantité de sang artériel à l'animal, à transformer, in vitro, la totalité de l'hémoglobine en carboxyhémoglobine, puis à réinjecter le sang ainsi traité, par la même voie, au même animal.

Pour prévenir la survenue éventuelle d'un choc, nous injectons par voie intraveineuse une ampoule de Dexaméthasone à 4 mg.

Soixante millilitres de sang sont recueillis par l'intermédiaire du cathéter artériel (de préférence carotidien) sur 0,5 ml d'héparine liquide (soit 2 500 UI) dans une éprouvette en verre de 125 ml, haute, étroite et stérile.

Par un dispositif stérile, un courant de gaz de ville barbote dans ce sang et en transforme toute l'hémoglobine en carboxyhémoglobine (HbCO : 100 %).

Un contrôle sommaire pour vérifier l'absence d'hémolyse est effectué : on centrifuge 1 à 2 ml de sang oxycarboné et on examine le plasma qui ne doit présenter aucune coloration rouge.

La réinjection du sang chargé en carboxyhémoglobine est alors pratiquée en adoptant la voie I.A.

Ce procédé présente l'avantage de pouvoir évaluer par calcul le taux de carboxyhémoglobine présent dans le sang après la réinjection, ce

qui offre un critère supplémentaire de contrôle : ainsi, supposons un lapin de 3 Kg dont la masse sanguine est d'environ 250 ml ; un prélèvement de 60 ml correspond approximativement à 25 % de cette masse. Si le taux d'hémoglobine est initialement de 14 g pour 100 ml le taux de carboxyhémoglobine après réinjection des 60 ml de sang est théoriquement $14 \times 25 \% = 3,5$ g pour 100 ml.

A l'inverse, ce procédé présente divers inconvénients :

- Il est agressif car il nécessite une hémorragie préalable de 20 à 30 % de la masse sanguine totale, avec risque de choc ;
- Il comporte le risque d'une hémolyse durant le barbotage du gaz de ville dans le sang ;
- Il est non physiologique car l'intoxication ne se fait pas selon son mode habituel qui est la voie pulmonaire ;
- Enfin, le degré d'intoxication obtenu reste relativement faible, car on ne peut prélever sans risque à l'animal, plus du quart de sa masse sanguine.

b) Intoxication par voie pulmonaire.

C'est le mode d'intoxication le plus fréquemment employé au cours de nos expériences.

La cage d'intoxication :

Cette cage est suffisamment grande, et conçue de telle sorte qu'elle permet de placer l'animal tel qu'il a été préparé et tel qu'il sera repris dans la suite de l'expérience. Elle présente un volume de 70 litres (76 x 31 x 30) et a été fabriquée en utilisant une armature métallique habillée de plastique armé. Le couvercle, constitué d'une vitre, la ferme

d'une manière étanche. La transparence des parois permet une surveillance continue de l'animal pendant l'intoxication. L'étanchéité doit être parfaite, une fois l'animal introduit dans la cage. Le courant de gaz de ville arrive par un orifice situé à la partie inférieure de l'une des faces de la cage ; un autre orifice diamétralement opposé permet d'éviter toute surpression en établissant un contact avec l'extérieur.

Procédé utilisé pour réaliser l'intoxication :

L'animal est introduit dans cette cage. Un courant de gaz de ville, dont le débit a été préalablement réglé est établi pendant une durée de 30 minutes. Selon les expériences , ce débit de gaz varie de 250 à 800 ml/mn, de manière à obtenir des intoxications de profondeur variable, mais n'allant jamais jusqu'au coma.

Nous n'avons pas mesuré la concentration de l'oxyde de carbone dans l'air respiré par l'animal puisque nous déterminons directement dans le sang le taux d'HbCO, qui seul nous intéresse.

Surveillance clinique de l'animal au cours de l'intoxication :

L'allure générale et le comportement (calme ou excitation), le rythme respiratoire, la réaction pupillaire, les mouvements automatiques, etc... sont observés au cours de l'intoxication.

Au terme de cette période, l'animal est sorti de la cage, toujours maintenu sur sa table de contention et il respire en atmosphère normale : C'est alors que débute la phase de détoxication qui est l'objet de notre étude.

3° Etude de la phase de détoxication.

Cette phase constitue le temps capital de notre expérimentation.

Elle comporte essentiellement l'étude de la cinétique de la disparition de la carboxyhémoglobine, soit spontanément au cours d'expériences témoins, soit sous l'action de différents S.O.. Une étude des variations simultanées de la pO_2 est en général associée. Elle comporte d'autre part selon les expériences, un certain nombre d'examen paracliniques complémentaires, dont le détail est indiqué au cours du sous chapitre II.

De plus, l'examen clinique de l'animal conserve une extrême importance au cours de cette phase, particulièrement pour la surveillance de l'effet des injections de S.O. : comportement, rythme respiratoire et cardiaque, réaction pupillaire, etc...

Enfin, si l'injection du S.O. est pratiquée dans une veine de l'oreille une transillumination de celle-ci est utile pour dépister une éventuelle formation de bulles d'oxygène apparaissant dans le système veineux, de fâcheux pronostic.

a) Désintoxication spontanée.

L'oxygène fourni par la respiration de l'animal constitue ici le seul facteur qui assure le déplacement de l'oxyde de carbone.

b) Désintoxication avec injection de sérum oxygéné.

L'oxygène fourni par le S.O. s'ajoute à celui de l'air respiré pour déplacer l'oxyde de carbone.

Le S.O. est injecté par l'intermédiaire du cathéter veineux, soit

à l'aide d'une seringue de contenance suffisante, soit à l'aide d'une pompe à débit réglable (type pompe à gallets dans nos expériences), qui assure une meilleure régularité d'injection.

Selon les expériences, nous avons fait varier différents paramètres : profondeur de l'intoxication, titre du S.O., volume total injecté, débit d'injection, nombre des injections, moment de l'injection et sa durée, de façon à réunir un certain nombre d'éléments permettant de déterminer les meilleures conditions d'utilisation du S.O. .

Pour chaque expérience, on notera le titre du S.O. utilisé, le volume total et le débit par minute du S.O. injecté ainsi que le volume total et le débit par minute d'oxygène injecté.

c) Prélèvements.

Les dosages de l'HbCO et de la pO_2 sont pratiqués sur les prélèvements de sang artériel échelonnés dans le temps tout au long de la phase de désintoxication sur une durée moyenne de 75 mn.

Nous utiliserons des seringues spécialement préparées contenant du fluorure de sodium et une micro-bille de verre, permettant une agitation interne et une parfaite remise en suspension des globules au moment de la détermination du taux de carboxyhémoglobine ; la détermination de ce taux sur un sang non homogène donnerait des résultats erronés.

Le volume de chaque prélèvement est de 1 à 1,5 ml de sang. Le nombre des prélèvements est variable selon les expériences et l'intervalle entre chaque prélèvement dépend du cours de l'expérience ; lorsqu'on injecte le S.O., il faut prévoir un prélèvement, avant et un autre juste après l'injection, pour juger précisément de l'effet de cette injection.

Dans nos expériences, le temps "0" qui correspond au premier prélèvement pratiqué après l'intoxication, ne coïncide pas exactement avec la sortie de la cage. (retard de 30 secondes à 1 minute).

4° Fin de l'expérience.

Les cathéters sont enlevés et les vaisseaux ligaturés. Après désinfection et suture, une antibiothérapie de protection est administrée au lapin.

L'animal est surveillé cliniquement dans les heures, puis dans les jours qui suivent ; il pourra être repris pour une autre manipulation dans les semaines suivantes.

La durée de l'étude de la phase de désintoxication est en moyenne de 75 mn ; selon sa complexité, la durée globale de l'expérience sur l'animal est de 4 à 7 heures, plus le temps réservé aux dosages nécessaires.

B - Analyse et interprétation de l'expérience.

1° Courbe graphique.

A partir des taux de carboxyhémoglobine ainsi mesurés, il est possible d'établir une courbe de disparition de ce pigment en fonction du temps. La représentation graphique habituelle peut être complétée par une représentation semi-logarithmique.

Il est possible de déterminer à partir du graphique la demi-vie de l'HbCO en mesurant le temps nécessaire pour obtenir une diminution de 50 % du taux de l'HbCO à partir d'un taux initial à un instant donné.

2° Degré initial d'intoxication sanguine (D.I.I.S.)

Connaissant les taux initiaux d'hémoglobine, et de carboxyhémoglobine, il est possible de déterminer le degré initial d'intoxication sanguine ou D.I.I.S.

$$\text{D.I.I.S.} = \frac{[\text{HbCO}]}{[\text{Hb totale}]} \cdot 100$$

Si par exemple, le taux d'hémoglobine totale est de 14 g pour 100 ml, et le taux initial d'HbCO de 7 g pour 100 ml, le D.I.I.S. est de 50 % ; il signifie que la moitié de l'hémoglobine est transformée en carboxyhémoglobine.

3° Evaluation de la chute du taux d'HbCO (C.T. HbCO)

La diminution du taux d'HbCO obtenue après injection du S.O., mesurée en g pour 100 ml et rapportée au taux d'HbCO mesuré immédiatement avant l'injection permet d'évaluer approximativement l'effet du S.O. :

$$\text{C.T. HbCO} = \frac{\text{HbCO (a)} - \text{HbCO (b)}}{\text{HbCO (a)}} \cdot 100$$

Dans cette formule :

HbCO (a) : représente le taux d'HbCO immédiatement avant l'injection.

HbCO (b) : représente le taux d'HbCO immédiatement après l'injection.

Si par exemple, un taux d'HbCO de 5 g pour 100 ml est réduit à 4 g après l'injection S.O., la C.T. HbCO est :

$$\text{C.T. HbCO} = \frac{5 - 4}{5} \cdot 100 = 20 \%$$

La C.T. HbCO ainsi obtenue est globale et peut être la conséquence d'une injection s'étendant sur plusieurs minutes. Pour faciliter la comparaison entre les expériences, il est préférable d'exprimer les résultats en pourcentage de baisse d'HbCO par minute (C.T. HbCO/mn).

II - DOSAGES ET DETERMINATIONS DIVERS.

A - Méthode de dosage semi-quantitatif de la carboxyhémoglobine

1° Généralités et présentation de la méthode.

a) Généralités.

La nécessité d'évaluer quantitativement le déplacement de l'oxyde de carbone obtenu avec un sérum oxygéné a soulevé le problème du choix de la technique de dosage.

Le dosage de l'oxyde de carbone selon la technique de G. LE MOAN, bien que précise, restait néanmoins de réalisation complexe ; en outre cette technique présentait pour nous deux inconvénients :

Celui de mesurer l'oxyde de carbone et non la carboxyhémoglobine directement, et de nécessiter une prise de sang importante : 3 ml au moins pour chaque détermination. Cela interdisait, chez le lapin du moins, une étude cinétique de la disparition de la carboxyhémoglobine, en utilisant une série de dosages successifs.

Dans ces conditions, il nous est apparu préférable de mettre au point une méthode d'évaluation semi-quantitative de la carboxyhémoglobine, répondant exactement aux besoins de nos expériences.

Notre méthode n'a pas la prétention de doser rigoureusement le taux de carboxyhémoglobine présent dans le sang encore qu'elle nous ait toujours donné des chiffres concordant avec ceux attendus par la clinique et la technique d'intoxication. Mais notre méthode, conçue comme moyen d'investigation rapide et aisé, permettant une étude comparative, répond exactement aux besoins de notre expérimentation.

Elle permet de déterminer la diminution des taux de carboxy-hémoglobine contenue dans des échantillons de sang prélevés successivement chez le même animal.

Elle est rapide et ne nécessite qu'un matériel facile à se procurer.

C'est une semi-microméthode puisqu'elle utilise 0,1 ml de sang.

b) Principe.

Isolément de la carboxyhémoglobine du mélange HbO_2 - HbCO par dénaturation sélective de l' HbO_2 . Le sang prélevé sur fluorure de sodium est hémolysé et additionné d'une solution tampon acétate à pH 5, puis chauffé au B.M. à une température et durant un temps déterminés.

Au bout de ce temps l' HbO_2 est coagulée, l' HbCO restée intacte en solution, est recueillie par filtration. On procède alors au dosage spectrophotométrique de l' HbCO .

2° Exposé de la technique.

a) Matériel et Réactifs utilisés.

- acide acétique Pro analysi MERCK
- acétate de sodium CH_3COONa , $3\text{H}_2\text{O}$ Pro analysi MERCK
- La solution tampon de pH 5 est constituée par

Acide acétique 5 N : 1 partie , Acétate de sodium 3 N : 3 parties.

- papier filtre EDEROL n° 2, J.C. BINZER
- spectrophotomètre : Spectrophotometer DB BECKMAN

b) Mode opératoire pour le dosage de l' HbCO dans le sang de lapin.

- Dilution et hémolyse.

Dans un pilulier de verre on ajoute :

Sang recueilli à l'abri de l'air sur fluorure de sodium 0,1 ml
Eau distillée 0,9 ml

Mélanger par agitation circulaire en évitant tout brassage avec l'air atmosphérique - attendre 5 mn, puis ajouter :

Solution tampon Acétate pH 5 4 ml

Mélanger par agitation circulaire.

- Coagulation de l'HbO₂

Boucher hermétiquement le pilulier et le mettre au B.M. à 45 °c pendant 15 mn très exactement.

- Séparation de la solution d'HbCO :

Après refroidissement des flacons à la température du laboratoire, filtrer sur papier dans un autre pilulier.

La solution obtenue est de couleur rose plus ou moins intense selon la concentration initiale d'HbCO ; l'intensité de la coloration est mesurée par spectrophotométrie à 570 nm et 536 nm, et le taux d'HbCO en g pour 100 ml est lu directement sur la courbe étalon.

N.B. : Les conditions opératoires indiquées pour le sang de lapin doivent être quelque peu modifiées lorsqu'il s'agit de sang humain. Avec le sang humain d'adulte, il est conseillé d'observer les modifications suivantes pour coaguler l'HbO₂ en laissant l'HbCO en solution :

Température du B.M. 55°C

Durée d'exposition à la chaleur : 5 mn

3° Réalisation des gammes étalons pour le dosage de la carboxy-hémoglobine dans le sang de lapin et dans le sang humain adulte.

a) Principe

Une gamme de carboxyhémoglobine de concentration connue est préparée. Les solutions témoins sont traitées comme indiqué dans la technique de dosage et les D.O. lues aux longueurs d'ondes 570 et 536 nm. Les courbes de référence ainsi obtenues permettent la détermination ultérieure d'un taux inconnu d'HbCO.

b) Réalisation pratique.

Un échantillon de sang frais recueilli sur fluorure de sodium est dilué par du soluté de ClNa à 9 g °/oo, de telle sorte que le taux d'hémoglobine soit ramené à 10 g/100 ml.

Une partie est oxygénée (HbO_2 100 %) par brassage à l'air atmosphérique pendant quelques minutes, une autre est totalement saturée en oxyde de carbone (HbCO 100 %) par bullage prolongé (1 heure) de gaz de ville.

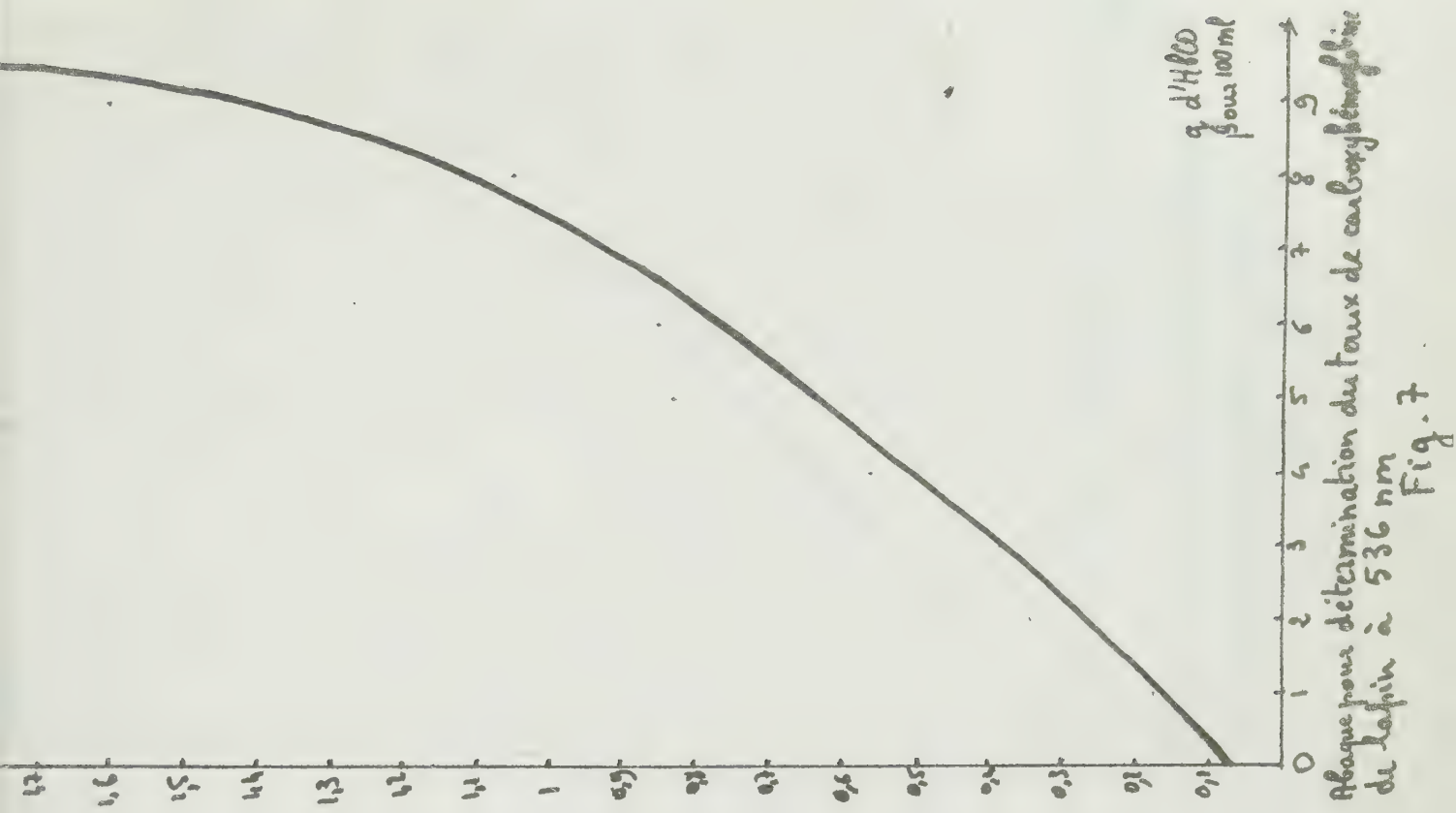
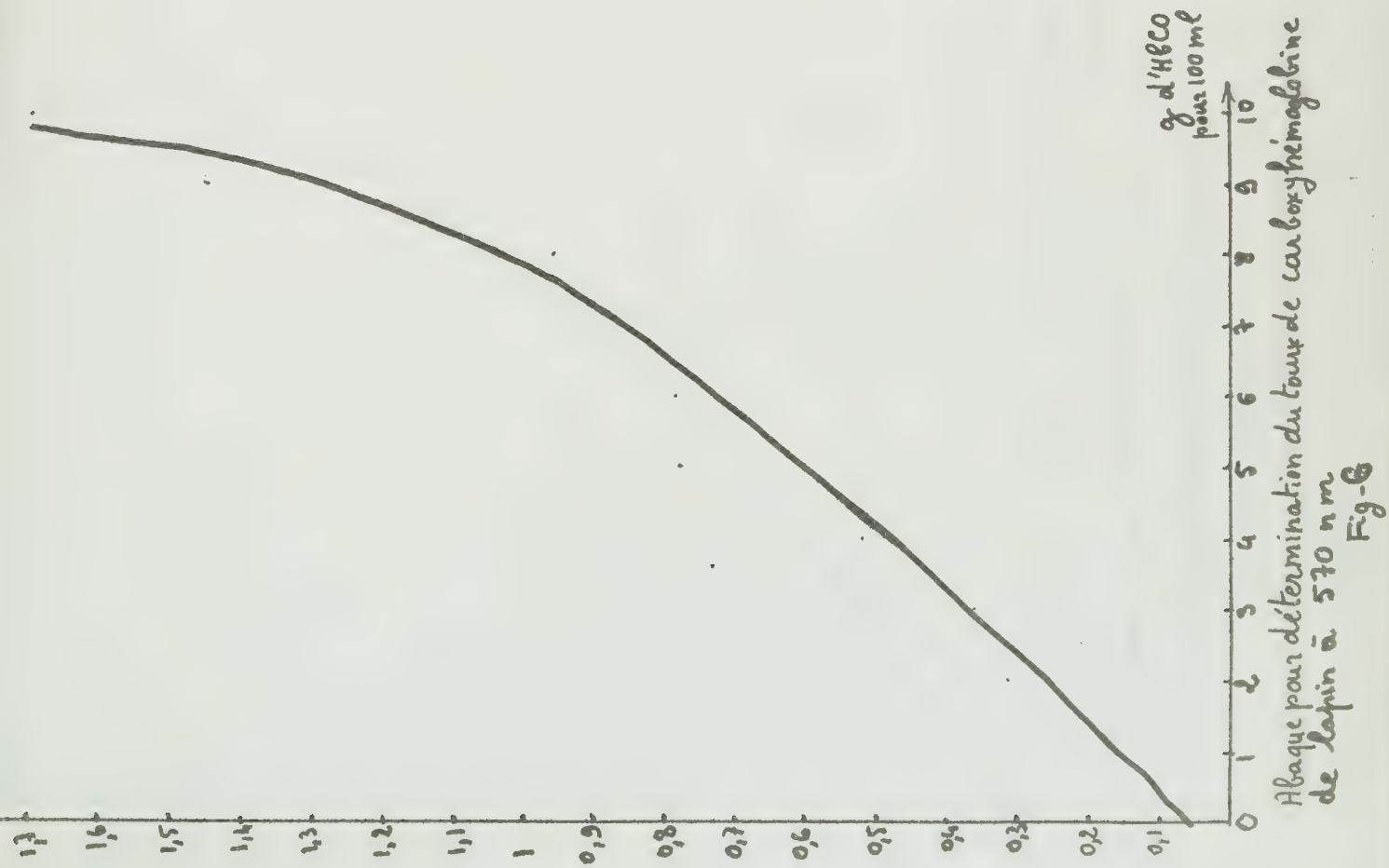
Des échantillons contenant des proportions croissantes de HbCO sont préparés comme indiquées dans le tableau suivant :

N°	Composition de l'étalon à partir d'un sang à 10 g d'Hb pour 100ml		Taux d'HbCO (g pour 100 ml)	Pourcentage d'HbCO
	ml de sang HbO ₂ 100 %	ml de sang HbCO 100 %		
0	1	0	0	0 %
1	0,9	0,1	1	10 %
2	0,8	0,2	2	20 %
3	0,7	0,3	3	30 %
4	0,6	0,4	4	40 %
5	0,5	0,5	5	50 %
6	0,4	0,6	6	60 %
7	0,3	0,7	7	70 %
8	0,2	0,8	8	80 %
9	0,1	0,9	9	90 %
10	0	1	10	100 %

Dans ces conditions, les valeurs de référence trouvées sont reproduites dans le tableau suivant :

N°	Taux d'HbCO g pour 100 ml	Sang de lapin		Sang humain	
		DO 570 nm	DO 536 nm	DO 570 nm	DO 536 nm
0	0	0,062	0,072	0,035	0,040
1	1	0,163	0,175	0,100	0,110
2	2	0,312	0,342	0,180	0,192
3	3	0,360	0,385	0,260	0,280
4	4	0,520	0,560	0,382	0,405
5	5	0,780	0,830	0,431	0,460
6	6	0,785	0,850	0,512	0,538
7	7	0,860	0,920	0,690	0,740
8	8	0,960	1,050	0,790	0,825
9	9	1,450	1,600	0,880	0,885
10	10	1,700	1,800	1,20	1,25

Les abaques qui en sont déduites sont représentées par les figures 6, 7, 8 et 9.



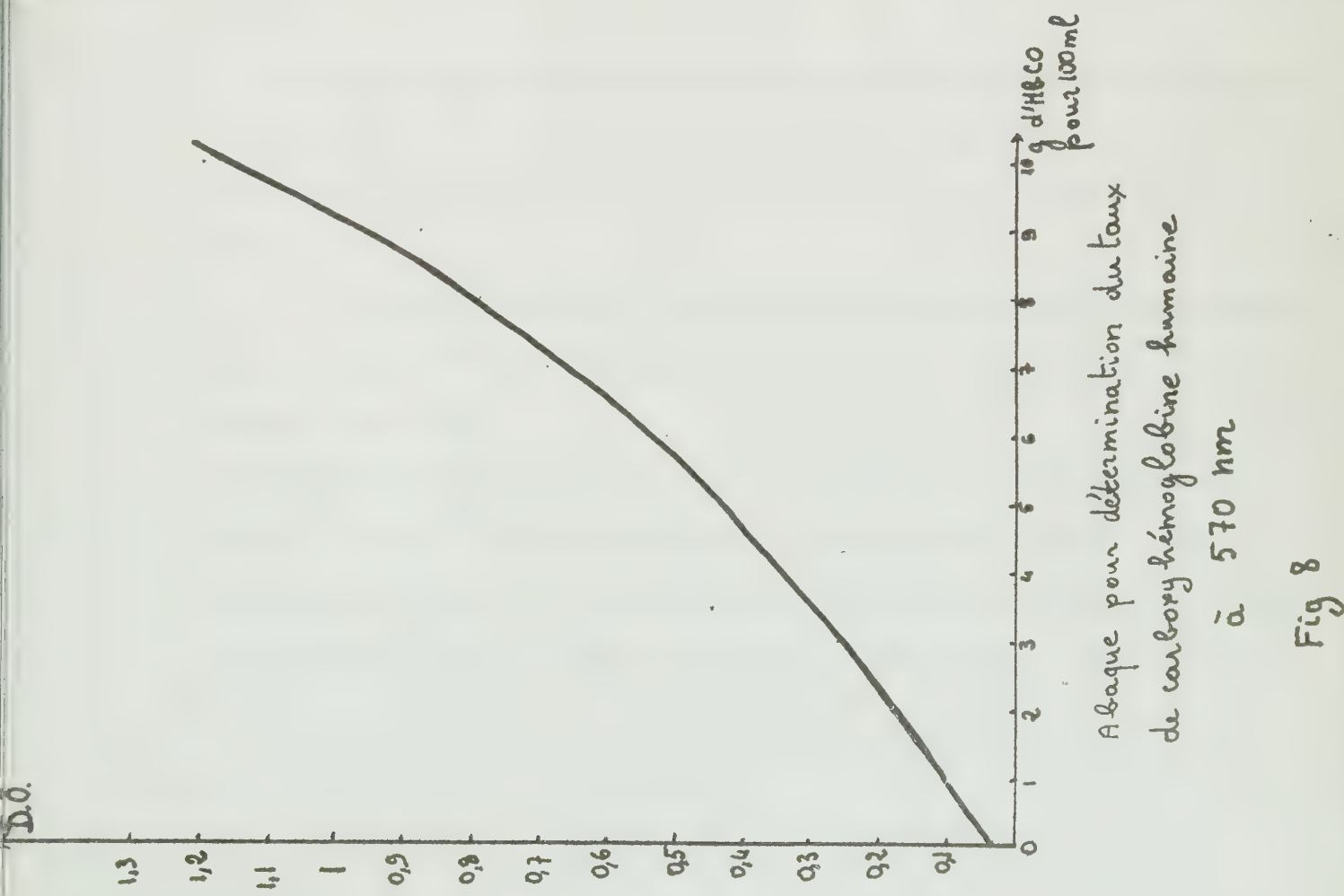


Fig 8

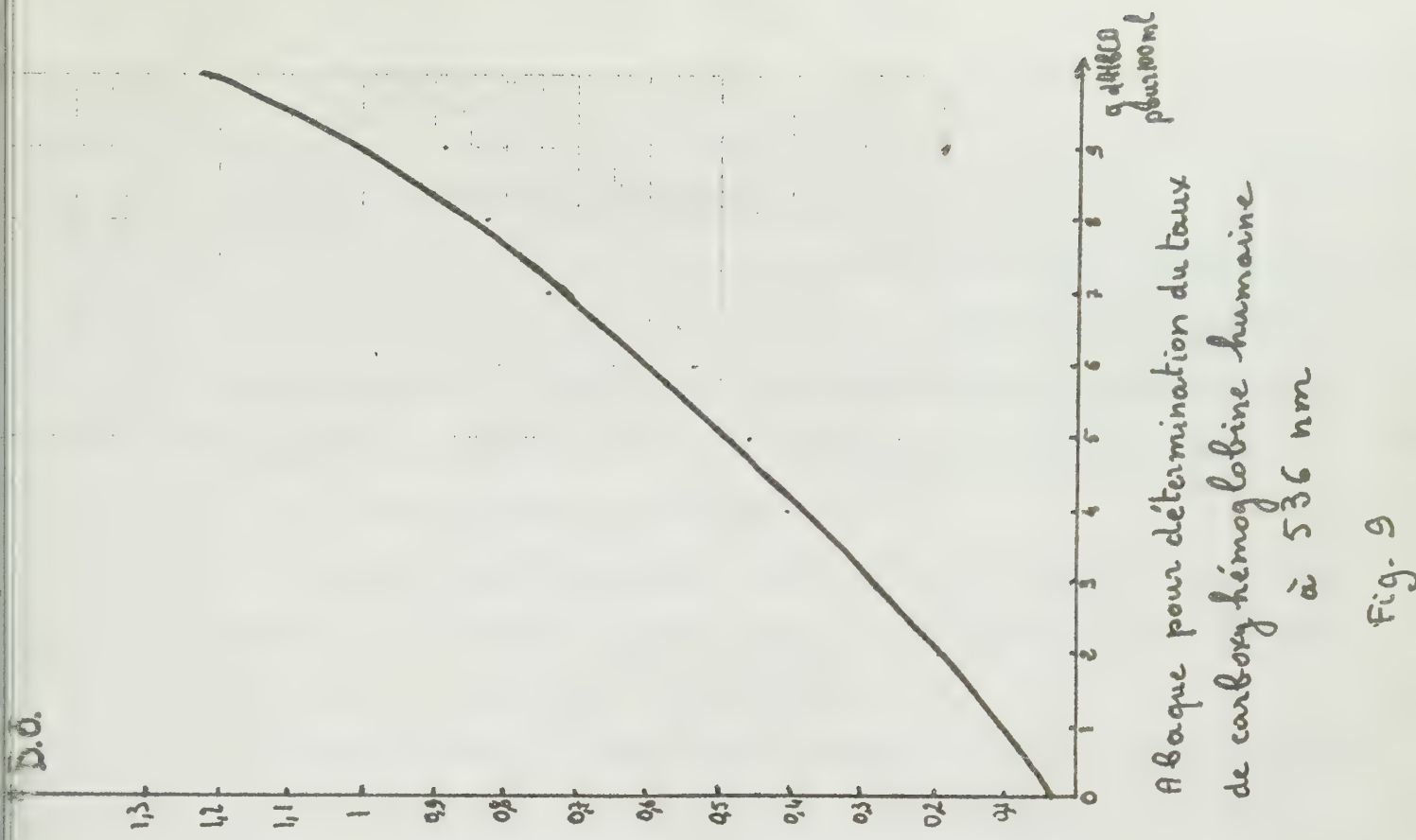


Fig- 9

4° Remarques importantes.

Tant pour le sang humain que pour celui de lapin, la reproductibilité des dosages est assurée, à condition que les manipulations se fassent selon une technique rigoureusement identique d'une fois sur l'autre et par rapport à celle utilisée lors de l'établissement de la gamme étalon.

Nous conseillons en conséquence :

- a) de respecter pour l'extraction de l'HbCO, non seulement les mêmes quantités relatives des différents produits entre eux, mais encore d'utiliser chaque fois, les mêmes quantités en valeur absolue.
- b) d'utiliser toujours le même type de matériel : Récipient pour le passage au B.M., papier filtre, spectrophotomètre, voire le même thermomètre pour ajuster la température du B.M.

La courbe étalon doit être établie en fonction d'un certain type de matériel employé.

- c) Lorsqu'on envisage une étude cinétique (cas de nos expériences in vivo), il est souhaitable d'effectuer simultanément le dosage de tous les échantillons prélevés et de respecter l'ordre croissant de leur concentration en HbCO.

En procédant ainsi, la précision portant sur la différence obtenue entre les taux d'HbCO de deux échantillons de sang successifs, se trouve nettement améliorée.

- d) En expérimentation animale, lorsqu'on dispose d'un échantillon de sang "témoin", recueilli avant intoxication et ne contenant donc pas d'HbCO, il est possible d'améliorer la précision du dosage en tenant compte de la différence existant entre la valeur trouvée pour l'échantillon "témoin" et celle

du "blanc" de la courbe étalon (N°0 du tableau précédent). Cette différence ne doit pas excéder 0,01 unité de D.O. dans cette zone de l'abaque.

e) Les abaques utilisées pour calculer les concentrations d'HbCO sont établies de telle sorte que la précision maximum se situe entre 0 et 8 g d'HbCO pour 100 ml de sang. Cela correspond aux intoxications habituellement réalisées, qui transforment jusqu'à 65 % de l'hémoglobine circulante en HbCO.

Pour un niveau d'intoxication supérieur, les taux d'HbCO sortent des limites où une lecture précise peut être faite sur l'abaque ; on peut alors, soit diluer l'échantillon lors de la lecture, soit utiliser une prise d'essai initiale plus faible en ayant soin d'utiliser une nouvelle abaque correspondante.

B - Autres dosages.

1° Dosage de méthémoglobine .

Par la technique tirée de la méthode spectrophotométrique de KAPLAN.

2° Bilan électrolytique.

- Prélèvements du sang en seringues héparinées
- Dosages du Sodium et du Potassium par spectrométrie de flamme et du chlore par la méthode de ZALL, D.M., FISHER, D., GARNER, M.O.

3° Bilan acido-basique : détermination de la pO_2 , de la pCO_2 et du pH.

a) Matériel et méthode utilisés pour la mesure de la pO_2 , pCO_2 et du pH.

- Prélèvements de sang en seringues héparinées :

Lorsque la pO_2 est mesurée conjointement à l'HbCO, le prélèvement est effectué sur fluorure de sodium.

- Détermination directe de la pO_2 , pCO_2 et du pH par BMS₃

RADIOMETER.

4° Autres déterminations

- Hématocrite : microhématocrite dans tube capillaire centrifugé
3 mn à 3.000 t/mn
- Hémoglobine : détermination du taux par la méthode de DRABKIN.

III - EXPOSE DES RESULTATS

A - Expériences témoins permettant d'étudier la disparition spontanée de la Carboxyhémoglobine, chez le lapin intoxiqué par l'oxyde de carbone.

1° Les expériences.

Expérience N° A1, fig 10

a) Protocole.

- Lapin : mâle de 2 980 Kg
- Anesthésie : Mébubarbital I.V. 20 mg/Kg puis à la demande.
- Cathéter : artériel carotidien.
- Intoxication : Externe in vitro et réinjection du sang oxycarboné par le cathéter carotidien.
- Prélèvements de sang artériel pour dosage de l'HbCO.

b) Résultats.

N° de Prélèvement	Temps (mn)	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux d'HbCO g pour 100 ml.
1	0	0,410	0,440	3,5
2	5	0,380	0,405	3,1
3	15	0,350	0,375	2,8
4	30	0,275	0,300	2,1
5	45	0,210	0,280	1,7
6	60	0,190	0,210	1,3
7	75	0,170	0,185	1,1

- Taux initial d'HbCO : 3,5 g pour 100 ml
- Taux approximatif d'intoxication sanguine initiale : 25 % environ, en supposant le taux d'hémoglobine à 13 g pour 100 ml.
- Demi-vie de l'HbCO : 40 mn

Surveillance clinique :

- durant l'expérience : le choc hémorragique rétrocede bien lors de la réinjection du sang oxycarboné.
- ultérieurement survie normale.

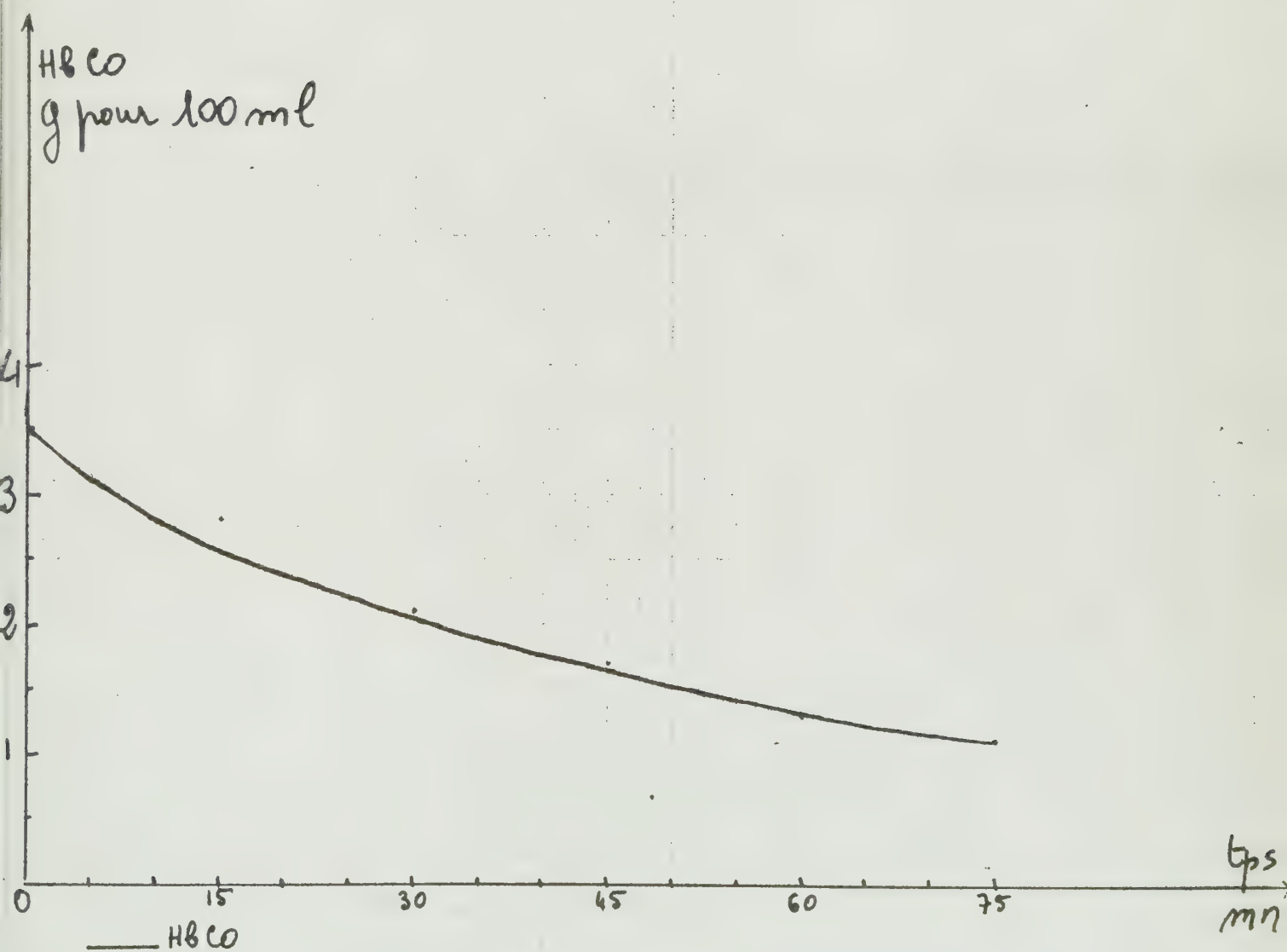


Fig. 10

Expérience N° A2 - fig 11.

a) Protocole.

- Lapin : mâle 2,450 Kg
- Anesthésie : Ether
- Cathéter : artériel fémoral pour les prélèvements
- Intoxication : voie pulmonaire

débit du gaz dans la cage 600 ml/mn environ

durée 25 mn

- Prélèvements de sang artériel pour dosage de Hb, HbCO, pO_2
Hématocrite.

b) Résultats.

N° du prélèvement	Temps (mn)	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g pour 100 ml	pO_2 mm Hg	Hématocrite
1	0	0,990	1,100	7,6	52	39 %
2	5	0,760	0,830	6,3	57	-
3	13	0,685	0,750	5,7	61	39 %
4	30	0,435	0,470	3,6	72	38 %
5	45	0,345	0,380	2,8	70	-
6	60	0,292	0,320	2,3	73	35 %
7	75	0,240	0,264	1,8	83	35 %

- Taux d'hémoglobine initial : 13, 20 g pour 100 ml
- Taux initial d'HbCO : 7,6 g pour 100 ml
- Degré initial d'intoxication sanguine : 57 %
- Demi - vie de l'HbCO : 28 mn
- Surveillance clinique
 - . durant l'expérience : normale
 - . ultérieurement : normale

H₂CO
g pour 100 ml

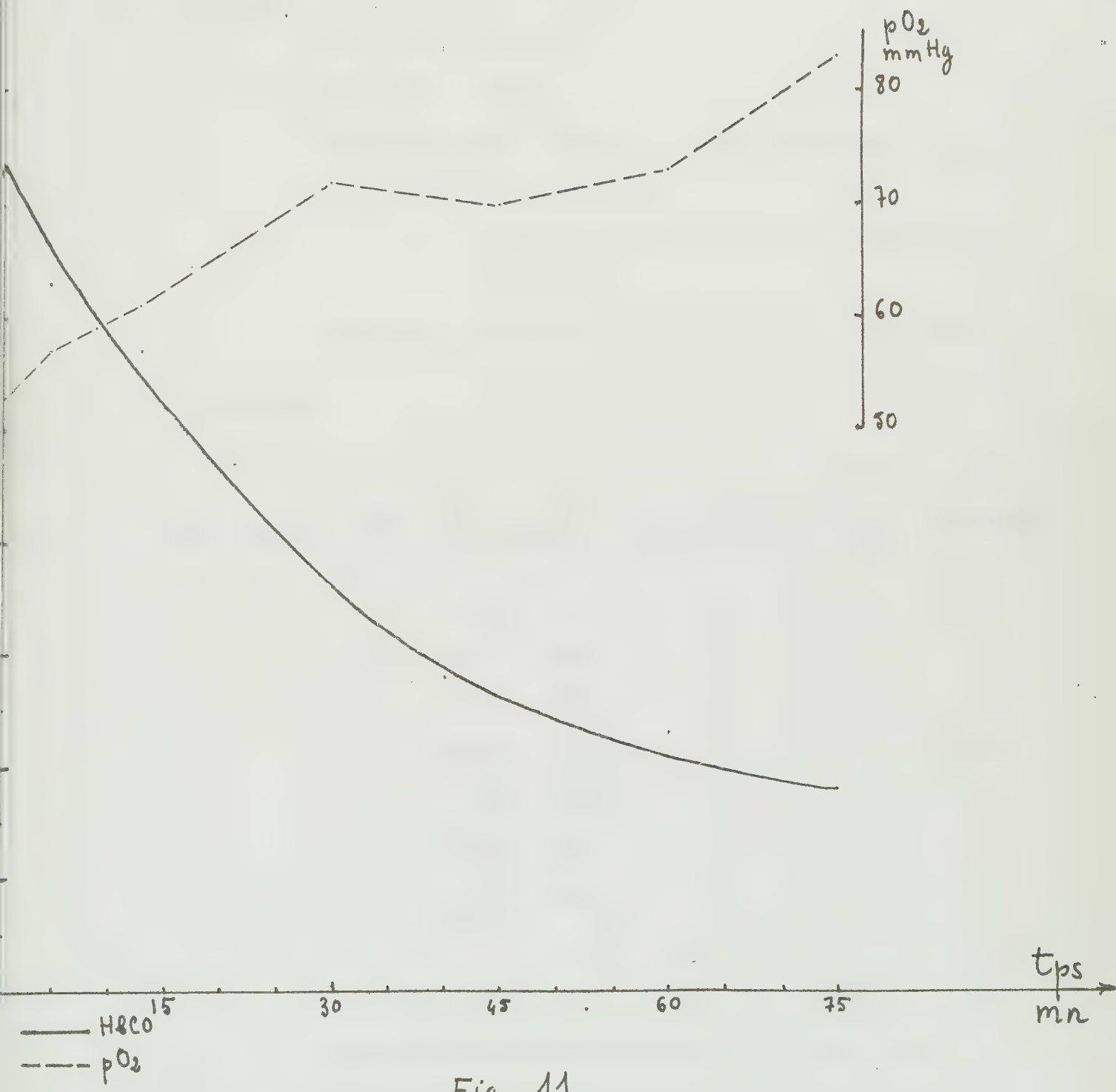


Fig. 11

Expérience N° A3, fig 12 et 12 bis

a) Protocole

- Lapin mâle de 2,670 Kg
- Anesthésie à l'ether
- Pose d'un cathéter artériel pour les prélèvements
- Intoxication : voie pulmonaire.

débit du gaz dans la cage : 600 ml/mn environ

durée : 30 mn

- Prélèvements pour dosage de : Hb, HbCO, pO₂, hématocrite.

b) Résultats

N° du prélèvement	Temps (mn)	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux d'HbCO g pour 100 ml	pO ₂ mm Hg	Hématocrite
1	0	0,940	1	7,5	72	29 %
2	8	0,740	0,800	6,1	83	-
3	15	0,620	0,670	5,2	85	-
4	30	0,415	0,455	3,4	88	29 %
5	45	0,319	0,346	2,5	88	-
6	60	0,235	0,260	1,8	91	-
7	75	0,180	0,197	1,3	91	30 %

- Taux d'hémoglobine initial : 13,10 g pour 100 ml
- Taux de carboxyhémoglobine initial : 7,5 g pour 100 ml
- Degré initial d'intoxication sanguine : 55 %

- Demi-vie de l'HbCO : 27 mn

N.B. La représentation semi-logarithmique de la disparition spontanée de l'HbCO est une droite.

- Surveillance clinique :

- . durant l'expérience : lapin polypnéïque (pO_2 relativement élevée)
- . ultérieurement : normale.

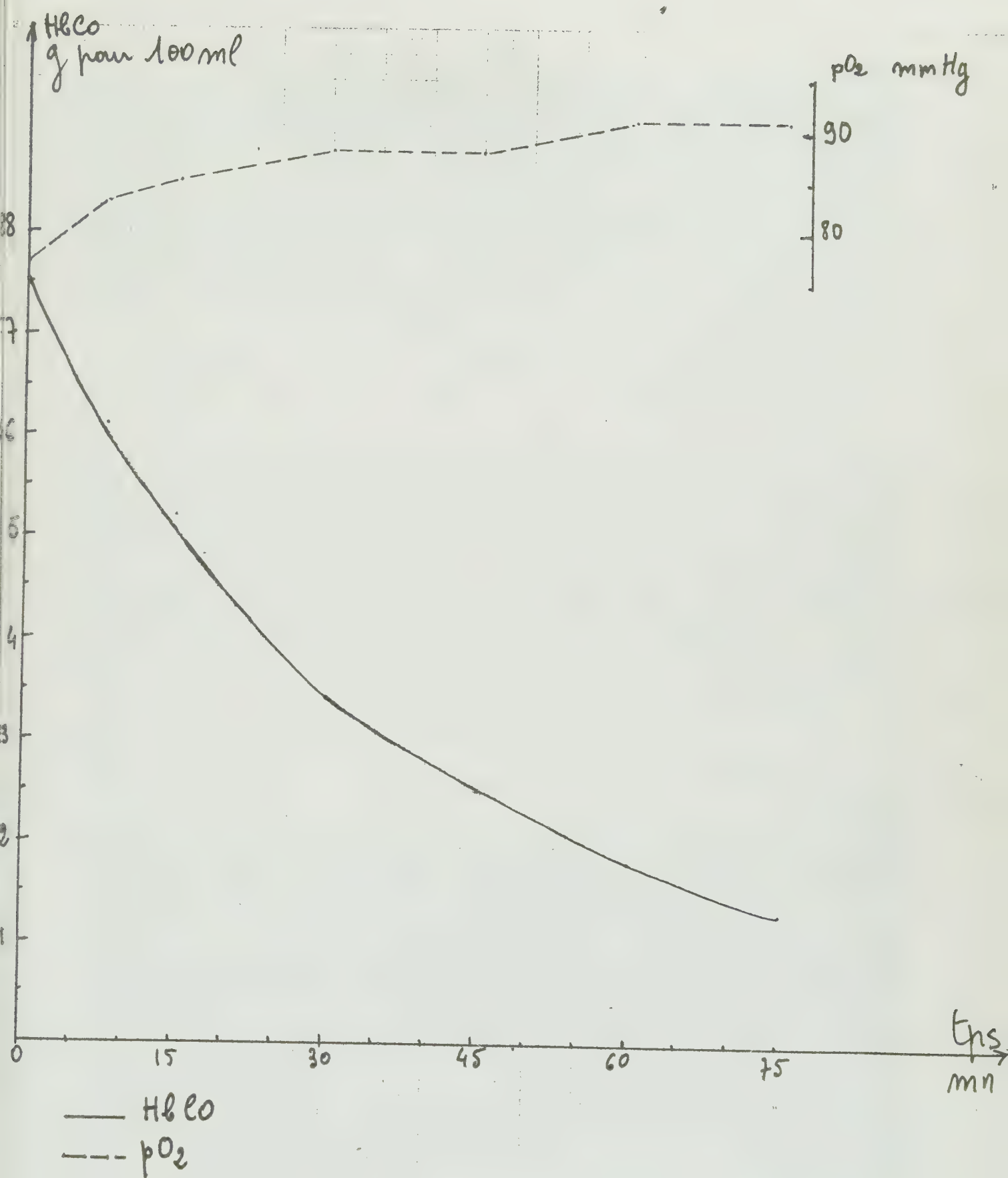
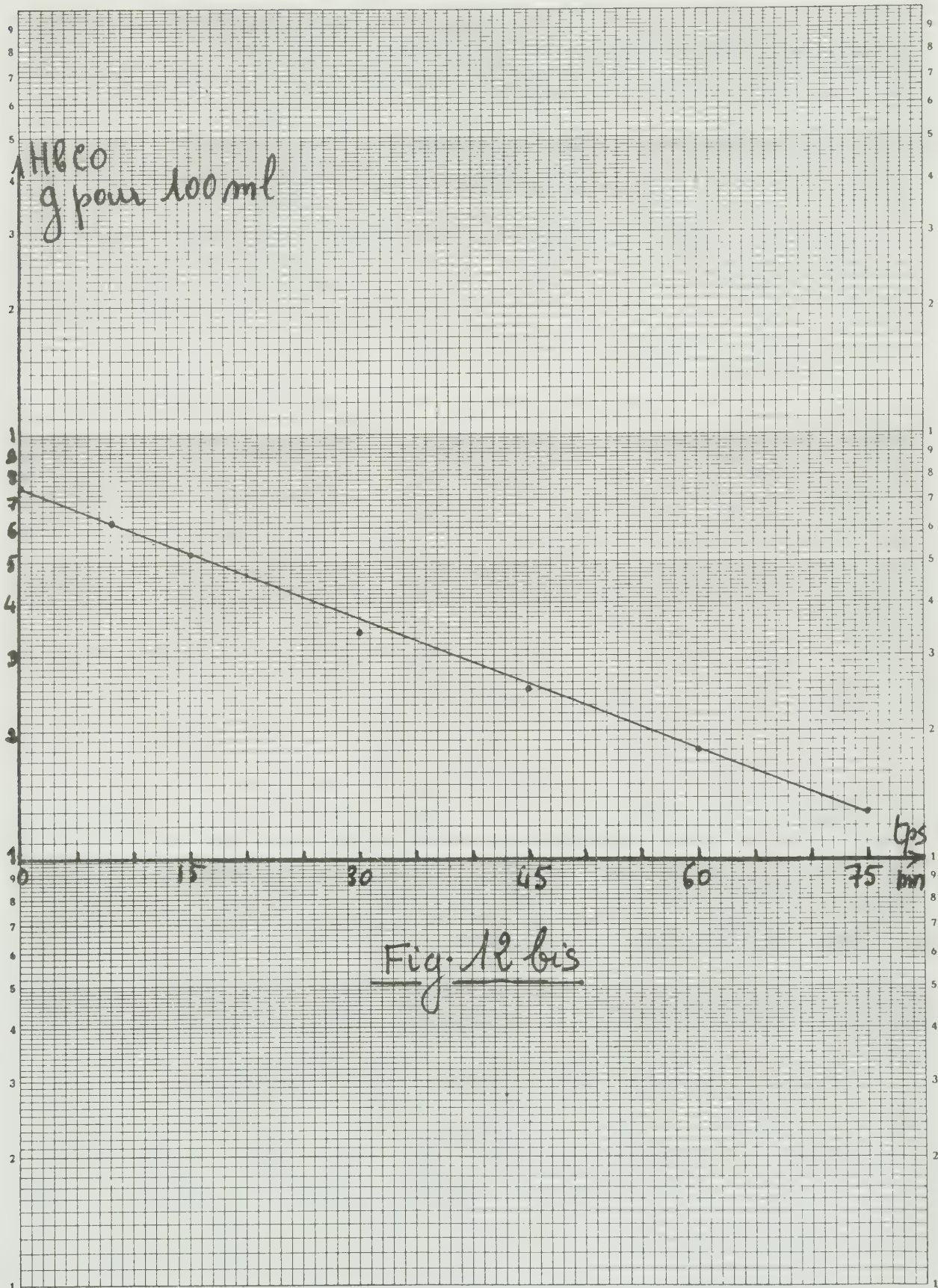


Fig. 12



Expérience N° A4 fig 13 et 13 bis

L'objet particulier de cette expérience est de vérifier, en étudiant une courbe de disparition spontanée de l'HbCO, que la dilution apportée par le seul volume de l'injection telle qu'elle sera pratiquée au cours des expériences utilisant des sérums oxygénés, joue un rôle négligeable sur la baisse spontanée du taux de la carboxyhémoglobine.

Si tel est le cas, l'injection de sérum physiologique ne doit pas modifier l'aspect de la courbe de disparition spontanée de l'HbCO.

a) Protocole :

- Lapin mâle de 2,820 Kg
- Anesthésie à l'éther
- Pose de cathéters :
 - . veineux jugulaire pour les injections de sérum physiologique à pratiquer :
 - 1 - première injection de 20 ml durant 1 mn, de 6 mn 30 à 7 mn 30
 - 2 - deuxième injection de 20 ml durant 1 mn, de 17 à 18 mn
 - . artériel pour les prélèvements
- Intoxication : voie pulmonaire
 - . débit du gaz dans la cage d'intoxication : 400 ml/mn environ
 - . durée : 30 mn
- Prélèvements pour dosage de Hb, HbCO, pO_2

b) Résultats

Temps mn	Injection de sérum physiologique	N° du prélèvement	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux d'HbCO g pour 100 ml	pO ₂ mm ² Hg
0	-	1	0,675	0,720	5,6	55
2	-	2	0,550	0,590	4,7	49
4	-	3	0,510	0,550	4,3	52
6mn30 à 7mn30	20 ml	-	-	-	-	-
9	-	4	0,383	0,415	3,1	70
15	-	5	0,318	0,340	2,5	71
17 à 18	20 ml	-	-	-	-	-
20	-	6	0,272	0,295	2,1	77
31	-	7	0,212	0,230	1,5	90
45	-	8	0,145	0,160	0,9	76
60	-	9	0,142	0,156	0,8	81
75	-	10	0,084	0,096	0,2	78

- Taux d'hémoglobine : 12,10 g pour 100 ml
- Taux d'HbCO initial : 5,6 g pour 100 ml
- Degré initial d'intoxication sanguine : 46 %
- Demi-vie d'HbCO 14 mn en début d'expérience, 21 mn en fin d'expérience.
- Surveillance clinique :
 - durant l'expérience : normale
 - ultérieurement : normale

c) interprétation de l'expérience

Le tracé semi-logarithmique (fig 13 bis) permet de constater que chaque point représentatif du taux d'HbCO, qui suit chacune des 2 injections de 20 ml de sérum physiologique reste rigoureusement dans l'alignement de ceux qui la précèdent. L'injection de sérum physiologique n'est donc pas suivie d'une baisse du taux de la carboxyhémoglobine ; l'effet de dilution est, par conséquent, négligeable.

D'autre part, ce même tracé semi-logarithmique objective une modification du déplacement spontané de l'oxyde de carbone à la 20e minute. La demi-vie de l'HbCO devient de 21 mn.

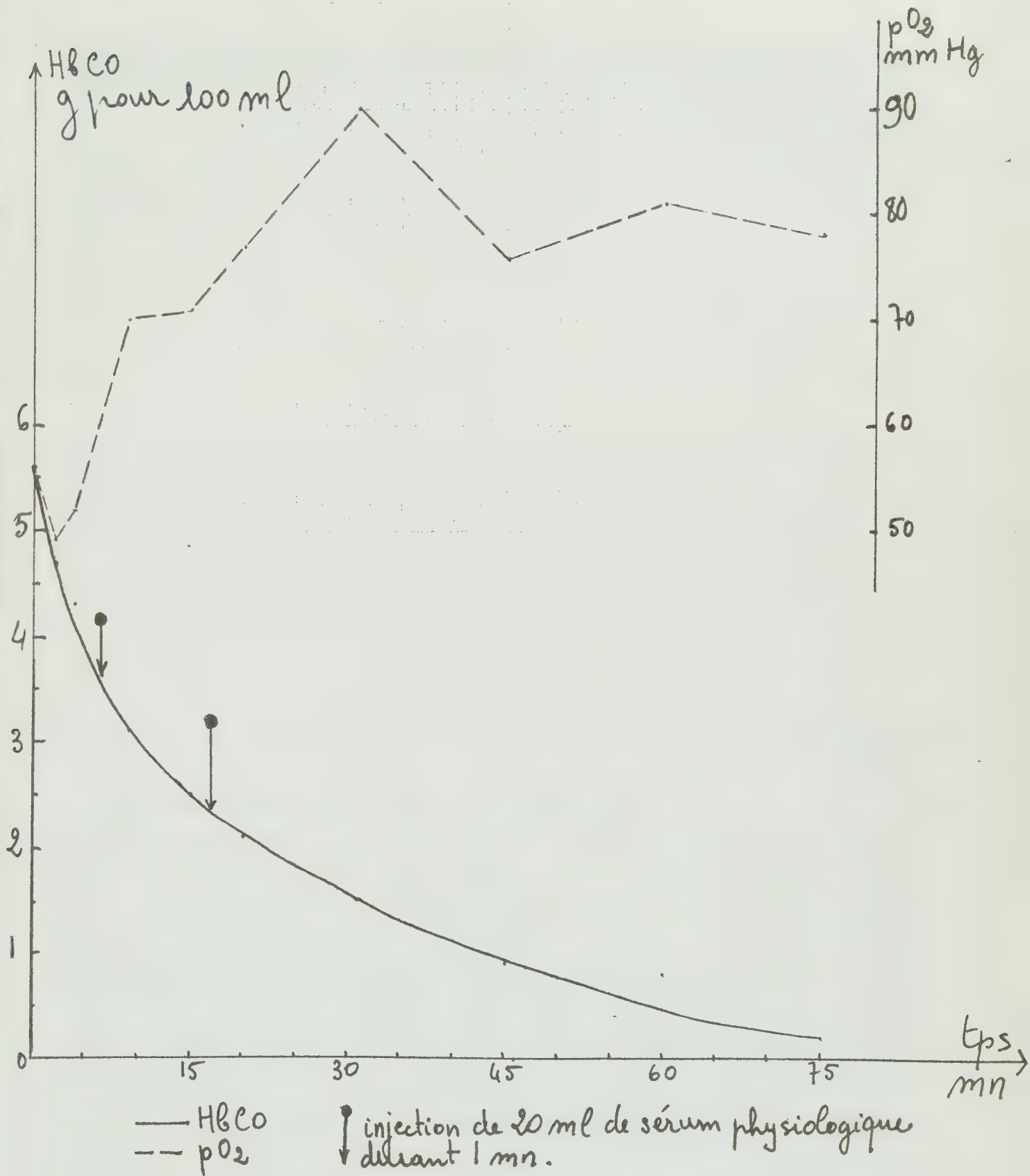
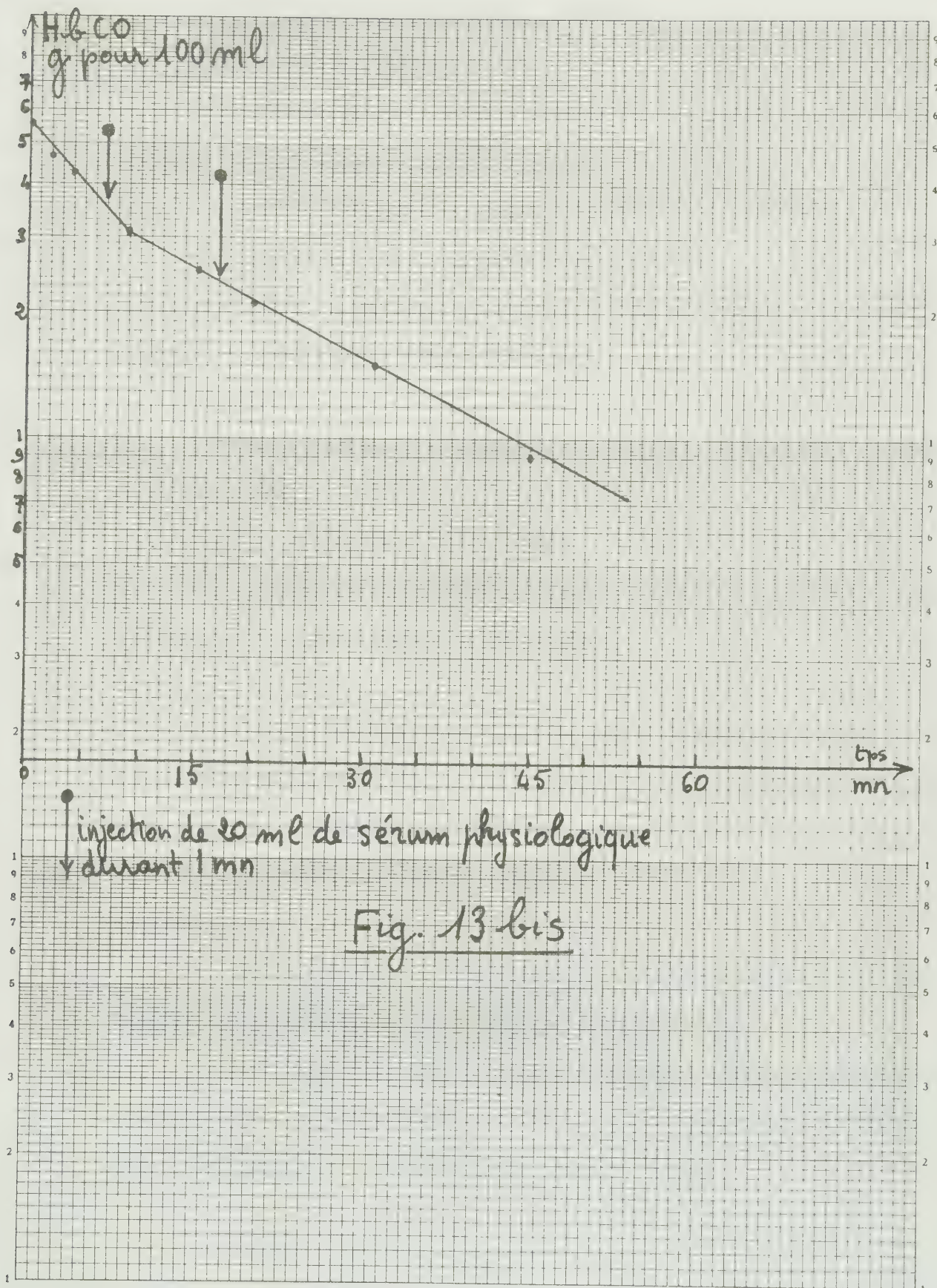


Fig. 13



2° Bilan des expériences témoins-

a) Technique d'intoxication

L'intoxication par voie pulmonaire est préférable à l'intoxication externe in vitro, car :

- . Elle aboutit à un degré d'intoxication supérieur
- . Elle est moins agressive pour l'animal

(Nous prévoyons de reprendre cependant une expérience avec intoxication externe in vitro, pour étude comparative).

b) Clinique

Aucun accident ou incident clinique n'a été observé au cours de ces expériences.

c) Diminution spontanée du taux d'HbCO

La demi-vie de l'HbCO est variable selon les conditions physiologiques et le taux initial de ce pigment.

d) pO₂

La pO₂, mesurée dans les conditions décrites précédemment (II B 3) augmente spontanément plus ou moins rapidement. Cette augmentation est d'autant plus importante que la pO₂ de départ est plus basse : la pO₂ se stabilise en plateau à une valeur subnormale.

e) Hématocrite

Accuse de faibles variations.

f) Effet de dilution par le volume du sérum lui-même.

Les injections de sérum physiologique faites dans des conditions équivalentes à celles prévues pour le S.O. ont montré que l'effet de dilution était négligeable sur le taux d'HbCO et sur la pO₂.

B - Expériences permettant d'établir l'effet des sérums oxygénés sur la vitesse de disparition de la carboxyhémoglobine, chez un lapin intoxiqué par l'oxyde de carbone.

Pour présenter cette série d'expérience, nous suivrons une classification selon le titre du S.O. employé en commençant par les plus faibles.

- Remarque : Les tableaux récapitulatifs des expériences de cette série indiquent, en les situant dans le temps, les diverses injections de S.O.

- exemple :

Temps	Injection du S.O.	Dosages
3	-	- - -
4	+	Résultats du prélèvement
5	+	- - -
6	+ -	Résultats du prélèvement

Ce tableau doit être interprété ainsi :

- Résultats des prélèvements effectués au début de la 4e minute et au début de la 6e minute.
- Injection du S.O. pratiquée du début de la 4e minute à 6 minute 30

1° Expérience utilisant le S.O. 0,5 vol.

1-a) Essais d'utilisation du S.O. 0,5 vol en dehors de toute intoxication oxycarbonée.

L'emploi du S.O. 0,5 vol selon la technique préconisée par M.R. BOISSEAU, n'a soulevé aucune difficulté : plusieurs injections de 20 ml/mn en I.V. chez 2 lapins ont confirmé la parfaite tolérance du produit.

1-b) Expérience utilisant le S.O. 0,5 vol après intoxication oxycarbonée.

Expérience N° B1 fig 14

a) protocole

- Lapin mâle de 3 Kg
- Anesthésie : Mébubarbital 20 mg/Kg puis à la demande
- Cathéter : artériel carotidien prévu pour : le prélèvement nécessaire à cette technique d'intoxication, la réinjection du sang oxycarboné, les injections de S.O. 0,5 vol (pour simplification, elles seront tentées par cette voie), les divers prélèvements.
- Intoxication : externe in vitro.
- Le S.O. 0,5 vol est injecté selon le rythme suivant :
 - . à la 1ère minute : 20 ml/mn, soit un débit d'oxygène de 20 ml/mn
 - . de la 5e à la 7e minute et de la 11e à la 13e minute : 10 ml/mn de S.O. 0,5 vol, soit un débit d'oxygène de 5 ml/mn
- Dosages effectués : HbCO, pO₂

b) Résultats-

Temps mn	Injection S.O.0,5vol	N° prélèvement	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g pour 100 ml	pO ₂ mm Hg
0	-	1	0,365	0,400	3	95
0 à 1 mn	+ 20 ml	-	-	-	-	-
3	-	2	0,272	0,295	2,1	114
5 à 6	+ 10 ml	-	-	-	-	-
6 à 7	10 ml +	-	-	-	-	-
8	-	3	0,260	0,282	1,9	107
11 à 12	+ 10 ml	-	-	-	-	-
12 à 13	10 ml +	-	-	-	-	-
15	-	4	0,230	0,255	1,7	78
30	-	5	0,187	0,212	1,3	82
45	-	6	0,170	0,200	1,1	74
60	-	7	0,155	0,175	0,9	81
75	-	8	0,135	0,150	0,7	83

- Taux initial d'HbCO : 3 g pour 100 ml
- Demi-vie de HbCO calculée sur la portion de courbe d'élimination spontanée : 45 mn
- Effet des injections de S.O. : une chute de 25 % du taux d'HbCO est obtenue en une minute lors de la première injection pour un débit d'oxygène de 10 ml/mn. La chute est nulle lors des deuxième et troisième injections pour un débit d'oxygène de 5 ml/mn.
- Surveillance clinique : Durant l'expérience , le choc hémorragique retrecède bien lors de la réinjection du sang oxycarboné. Ces injections de S.O. sont apparemment bien tolérées.
- Ultérieurement, décès de l'animal vers la 6e heure après l'expérience.

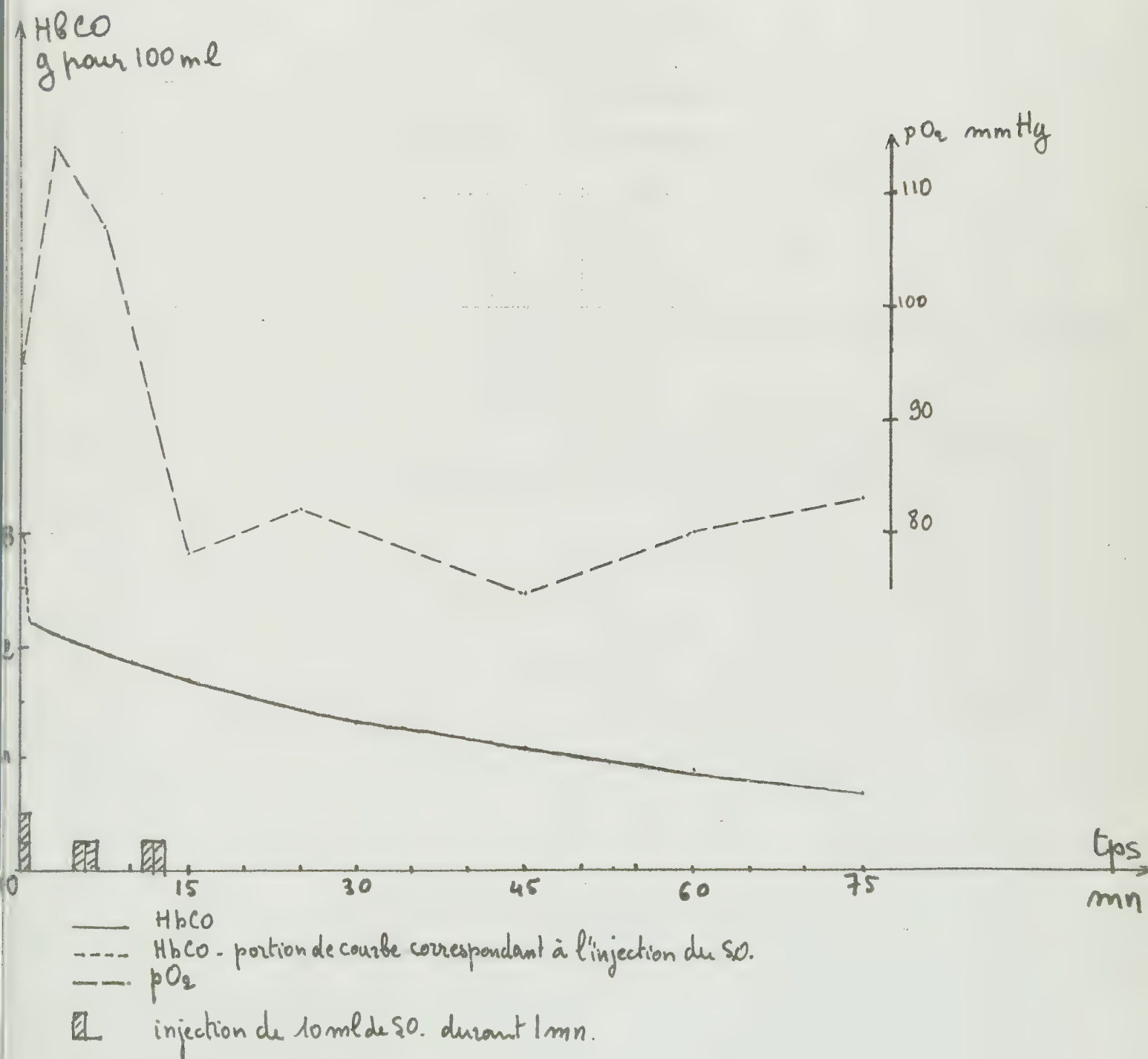


Fig- 14

Expérience N° B2, fig 15

a) Protocole

- lapin mâle de 2,450 Kg (lapin de l'expérience N° A2 repris après un délai de 15 jours.)
- Anesthésie : Ether
- Cathéter artériel prévu pour :
 - . les injections de S.O.
 - . les divers prélèvements
- Intoxication : voie pulmonaire
 - . débit du gaz dans la cage : 400 ml/mn environ
 - . durée : 30 mn
- Injection du S.O. à 0,5 vol.
 - . 14 à 15 mn 30 : 20 ml soit 13,3 ml/mn ; soit 6,6 ml/mn d'oxygène
 - . 29 à 30 mn : 20 ml ; soit 10 ml/mn d'oxygène.
- Dosages effectués : Hb, HbCO, pO_2 , Hématocrite.

b) Résultats :

Temps mn	Injection de S.O. 0,5 vol	N° du prélè- vement.	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux de HbCO g pour 100 ml	pO ₂ mmHg	Hématocrite
0	-	1	0,700	0,760	5,9	60	29 %
6	-	2	0,520	0,575	4,4	47	29 %
10	-	3	0,428	0,468	3,7	61	29 %
14 à 15 mn	30 20 ml	-	-	-	-	-	-
17	-	4	0,350	0,385	2,9	60	28 %
26	-	5	0,273	0,298	2,1	63	29 %
29 à 30	20 ml	-	-	-	-	-	-
31	-	6	0,197	0,220	1,4	65	26 %
45	-	7	0,130	0,142	1,1	65	28 %
60	-	8	0,087	0,102	0,3	67	28 %
75	-	9	0,065	0,075	# 0	66	27 %

- Taux d'hémoglobine : 10 g pour 100 ml.
- Taux de carboxyhémoglobine initial : 5,9 g pour 100 ml
- Degré initial d'intoxication sanguine : 59 %
- Demi-vie de l'HbCO : 17 mn

- Baisse du taux d'HbCO sous l'effet des injections de S.O.
 - . 1ère injection : 0 % pour un débit de 6,6 ml/mn d'oxygène
 - . 2ème injection : 20 % en 1 mn de traitement pour un débit de 10 ml/mn d'oxygène.
- Surveillance clinique.
 - . durant l'expérience : les injections de S.O. sont apparemment bien tolérées ; pas de modification du rythme cardiorespiratoire.
 - . ultérieurement : décès de l'animal à la 3e heure suivant l'expérience.

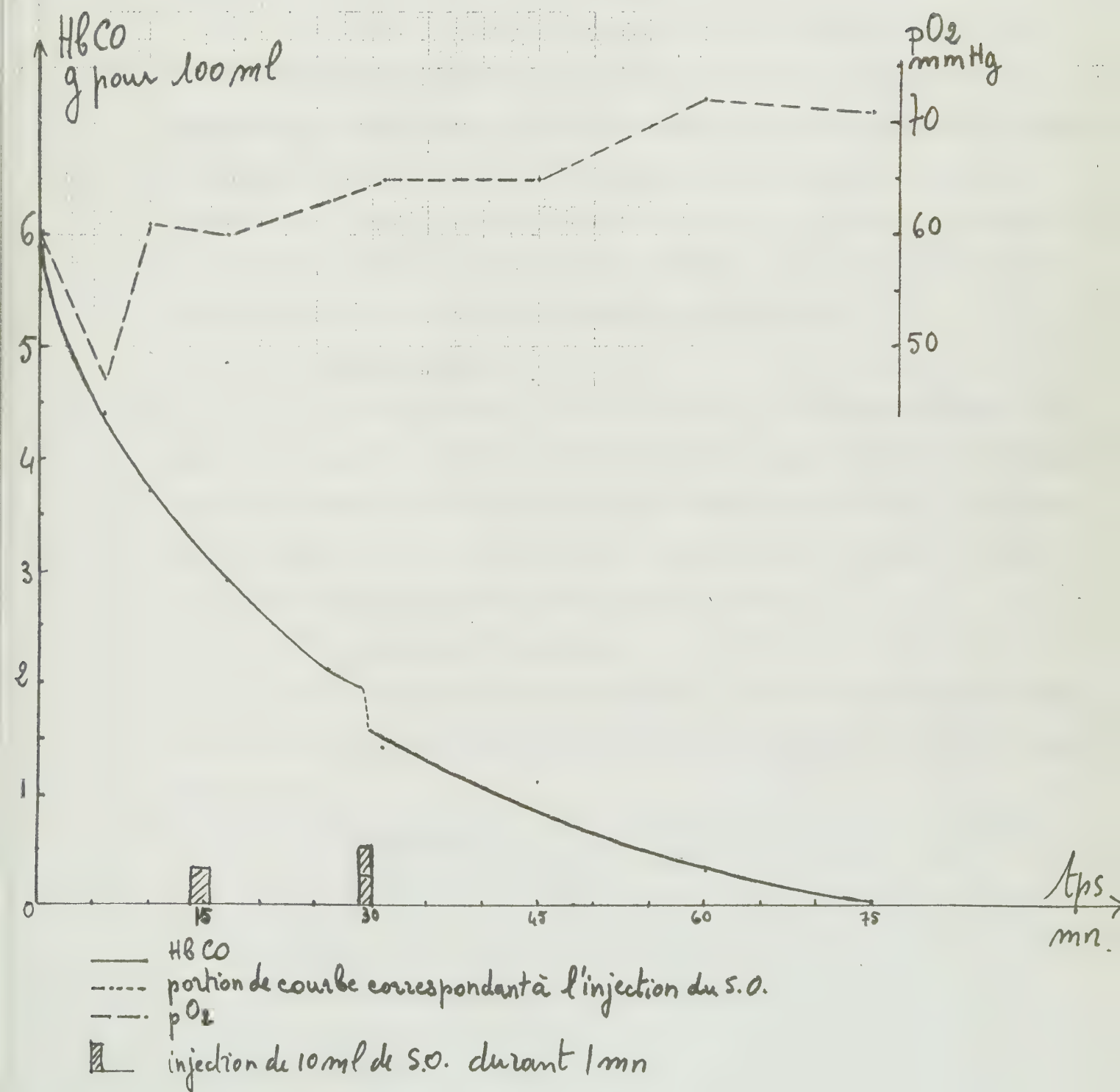


Fig. 15

1-c) Bilan de l'expérimentation utilisant le S.O. 0,5 vol.

a) tolérance du produit :

La tolérance du produit injecté par voie intraveineuse au débit de 20 ml/mn au cours des essais préliminaires est très bonne. Cela confirme les conclusions des travaux de M.R. BOISSEAU.

Par contre, la voie d'injection artérielle semble dangereuse ; toutes nos tentatives utilisant cette voie dans le but de simplifier les manipulations (injections du S.O. par la même voie que celle servant aux prélèvements), se sont soldées par le décès retardé de quelques heures, des animaux. Les causes de mortalité pourraient être en rapport avec la formation de macrobulles d'oxygène envahissant à contrecourant le lit vasculaire, entraînant ainsi des perturbations hémodynamiques majeures.

b) Baisse d'HbCO :

Elle ne se produit que pour des débits d'injection suffisants, au moins 20 ml/mn de S.O. 0,5 vol, soit 10 ml/mn d'oxygène. Dans ces conditions nous avons obtenu des diminutions du taux d'HbCO de 25 à 20 %/mn. Les débits plus faibles n'ont pas eu d'effet sur le déplacement de l'oxyde de carbone (absence de rupture de courbe de disparition de l'HbCO).

c) Effet du S.O. sur la pO_2

Aucune modification nette de la pO_2 n'est constatée (légère augmentation de la pO_2 observée une fois au cours de l'expérience B₁, après l'injection du S.O.).

d) Hématocrite.

Peu modifiée.

En définitive, nous retiendrons :

- l'innocuité du S.O. 0,5 vol sous réserve d'utiliser la voie veineuse.
- Son efficacité pour déplacer l'oxyde de carbone sous réserve d'un débit suffisant d'oxygène par minute.
- l'absence d'effet net sur la $p.O_2$.

Cependant malgré la sécurité d'emploi du S.O. 0,5 vol et son efficacité dans les conditions que nous avons décrites, nous avons entrepris des essais d'injection de S.O. de titres plus élevés, et cela avec un double objectif :

- d'une part, de déterminer la possibilité d'employer des produits concentrés, donc, en principe plus actifs ;
- d'autre part, de réduire le débit à un niveau plus compatible avec une utilisation chez l'homme : si on calcule à partir du débit utilisé chez le lapin, celui qu'il faudrait utiliser chez l'homme, proportionnellement à la taille (ou à la surface corporelle), on obtient des débits d'injection irréalisables.

L'usage de produits plus concentrés, non seulement devait pallier cet inconvénient et ouvrir de plus larges possibilités à ce nouveau mode d'oxygénothérapie, mais encore s'imposait comme une nécessité.

2° Expériences utilisant le S.O. 1 vol

2-a) Essais d'utilisation du S.O. 1 vol en dehors de toute intoxication

Plusieurs injections pratiquées dans la veine marginale de l'oreille de trois lapins différents au débit de 20 ml/mn de S.O. 1 vol ont prouvé la bonne tolérance de l'animal pour ce type de S.O. à ce débit d'injection.

Aucune manifestation cardio-respiratoire n'a été observée, ainsi qu'aucune suite défavorable.

Nous en avons déduit la possibilité d'employer le S.O. 1 vol chez le lapin; ce que nos expériences ultérieures devaient également confirmer.

2-b) Expériences utilisant le S.O. 1 vol après intoxication oxycarbonée.

Expérience N° B3 fig 16 et 16 bis

a) Protocole

- lapin : même animal que celui de l'expérience A4 (mâle 2,820 Kg) repris après un délai de 3 semaines.

- Anesthésie : éther

- Pose de cathéter :

. veineux jugulaire pour les injections de S.O.

. artériel fémoral pour les divers prélèvements.

- Intoxication : voie pulmonaire.

. débit du gaz dans la cage : 600 ml/mn environ

. durée : 30 mn

- Injection de S.O.

. 6e minute : 20 ml/mn soit 20 ml/mn d'oxygène

. 17e minute : 20 ml/mn soit 20 ml/mn d'oxygène

- Dosages effectués : Hb, HbCO, pO_2 , Hématocrite.

b) Résultats.

Temps mn	Injection S.O. 1 vol	N° du prélè- vement	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g pour 100 ml	pO ₂	Hématocrite
0	-	1	0,600	0,650	5	35	36 %
2	-	2	0,570	0,610	4,8	39	-
4	-	3	0,520	0,590	4,4	37	-
6 à 7	20 ml	-	-	-	-	-	-
7mn 30	-	4	0,386	0,415	3,1	37	37 %
15	-	5	0,335	0,370	2,7	44	33 %
17 à 18	20 ml	-	-	-	-	-	-
19	-	6	0,278	0,300	2,1	45	33 %
30	-	7	0,200	0,220	1,5	47	-
45	-	8	0,158	0,171	1	64	-
60	-	9	0,132	0,145	0,7	62	-
75	-	10	0,108	0,117	0,5	68	34 %

- Taux d'hémoglobine : 11,90 g pour 100 ml
- Taux initial d'HbCO : 5 g pour 100 ml
- Degré initial d'intoxication sanguine : 42 %

- Demi-vie de l'HbCO après la seconde injection : 25 mn
- Chute du taux d'HbCO obtenue par :
 - . la première d'injection : 25 % durant 1 mn de traitement pour un débit d'oxygène de 20 ml/mn
 - . la deuxième injection : 23 % durant 1 mn de traitement pour un débit d'oxygène de 20 ml/mn
- Surveillance clinique
 - . durant l'expérience : normale
 - . ultérieurement : normale.

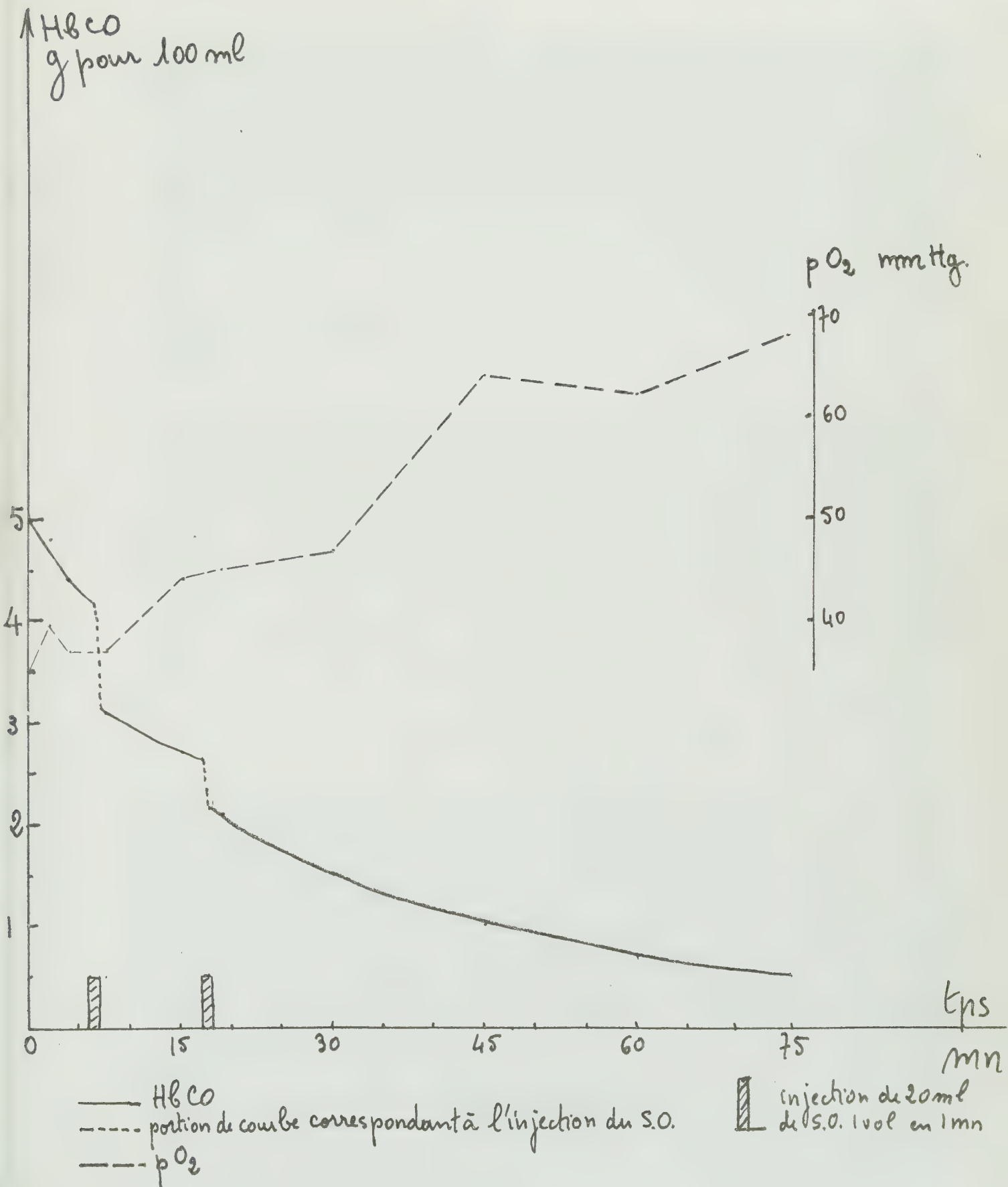
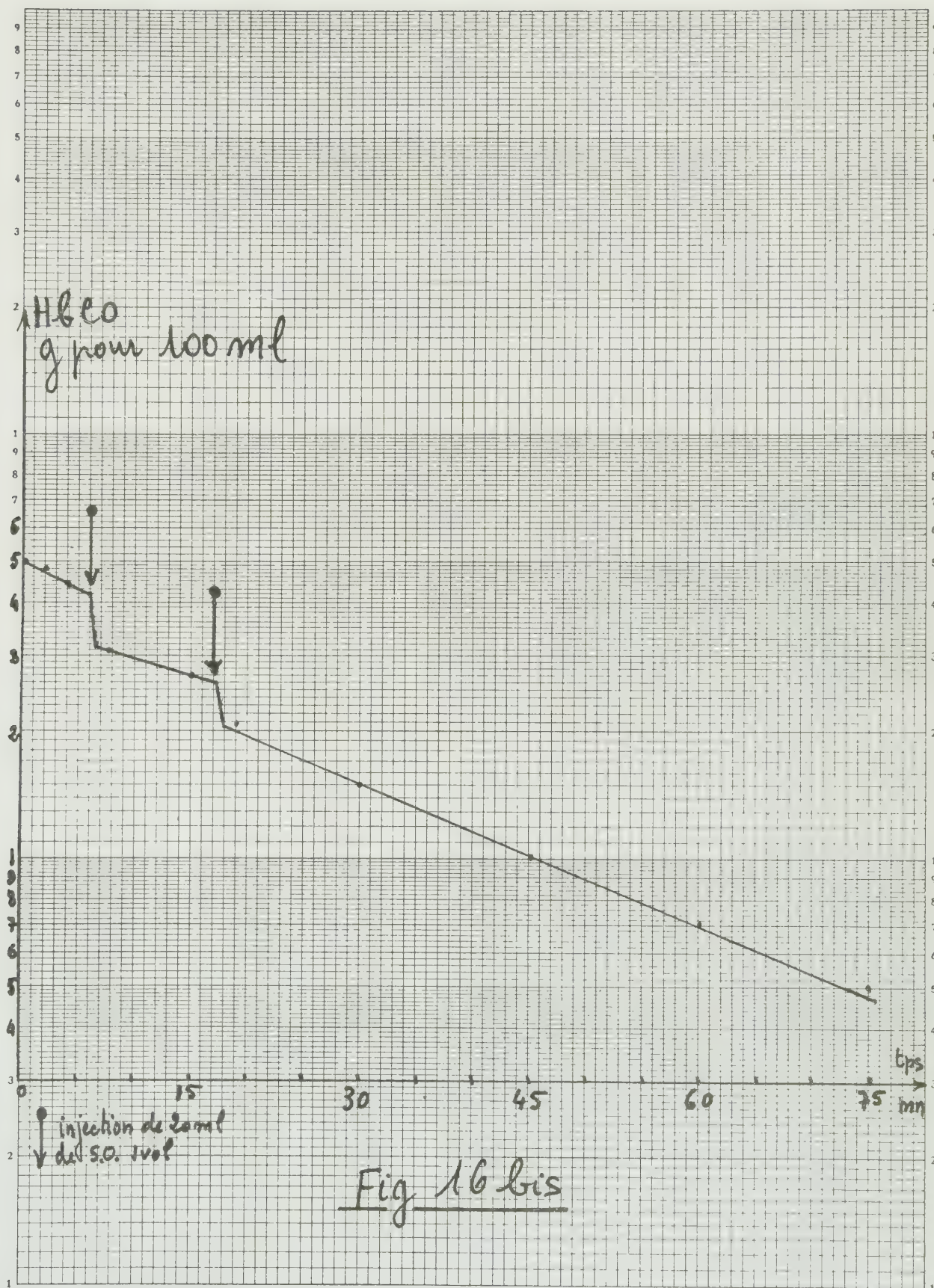


Fig. 16



Expérience N° B4 fig 17

a) Protocole :

- lapin mâle de 2,675 Kg
- Anesthésie à l'éther
- Pose de cathéters :
 - . artériel carotidien pour les prélèvements
 - . veineux jugulaire pour les injections de S.O. .
- Intoxication : voie pulmonaire
 - . débit du gaz dans la cage : 600 ml/mn environ
 - . durée : 30 mn
- Injection de S.O. 1 vol.
 - . 1ère injection 5e à 6e mn; 15 ml I.A. (par erreur de manipulation) ; soit 15 ml/mn d'oxygène.
 - . 2e injection 17e à 18e mn; 20 ml I.V. soit 20 ml/mn d'O₂
 - . 3e injection 29e et 30e mn ; 20 ml I.V. soit 20ml/mn d'O₂
- Dosages effectués : Hb, HbCO, pO₂, pH.

b) Résultats :

Temps mn	S.O. 1 vol	N° du prélèvement	D.O. 536 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g pour 100 ml	pO ₂	pH
0	-	1	0,560	0,600	4,7	74	7,22
2	-	2	accident de dosage			70	-
4	-	3	0,485	0,525	4,1	78	7,21
5 à 6	15ml I.A.	-	-	-	-	-	-
12	-	4	0,374	0,400	3	90	-
14	-	5	0,359	0,388	2,9	84	-
16	-	6	0,338	0,364	2,7	92	-
17 à 18	20ml I.V.	-	-	-	-	-	-
19	-	7	0,252	0,273	1,9	85	7,20
27	-	8	0,236	0,259	1,7	92	-
29 à 30	20ml I.V.	-	-	-	-	-	-
30mn 30	-	9	0,165	0,181	1,1	81	7,21
42	-	10	0,156	0,173	1	91	-
57	-	11	0,138	0,150	0,7	84	-
72	-	12	0,101	0,112	0,4	98	7,29
87	-	13	0,081	0,088	0,3	88	-

- Taux d'hémoglobine : 12,30 g pour 100 ml
- Taux initial d'HbCO : 4,7 g pour 100 ml
- Degré initial d'intoxication sanguine : 38 %
- Demi-vie de l'HbCO déterminée après la 3e injection : 27 mn
- Chute du taux d'HbCO obtenue par
 - . la première injection de 15 ml d'O₂ en 1 mn, par voie I.A.:10%
 - . la deuxième injection de 20ml d'O₂ en 1mn, par voie I.V.:29 %
 - . la troisième injection de 20 ml d'O₂ en 1 mn, par voie I.V.:37%
- Par ailleurs,
 - . absence de modification du pH, sous l'influence du S.O., qui reste cependant acide.
- Surveillance clinique
 - . durant l'expérience : aucune manifestation clinique n'est observée à la suite de la première injection, bien qu'elle ait été pratiquée par erreur, par voie intra-artérielle.
 - . ultérieurement : survie normale.

N.B. : Cette absence de manifestation clinique après injection I.A. d'un S.O. n'a été constatée que dans le cas présent uniquement.

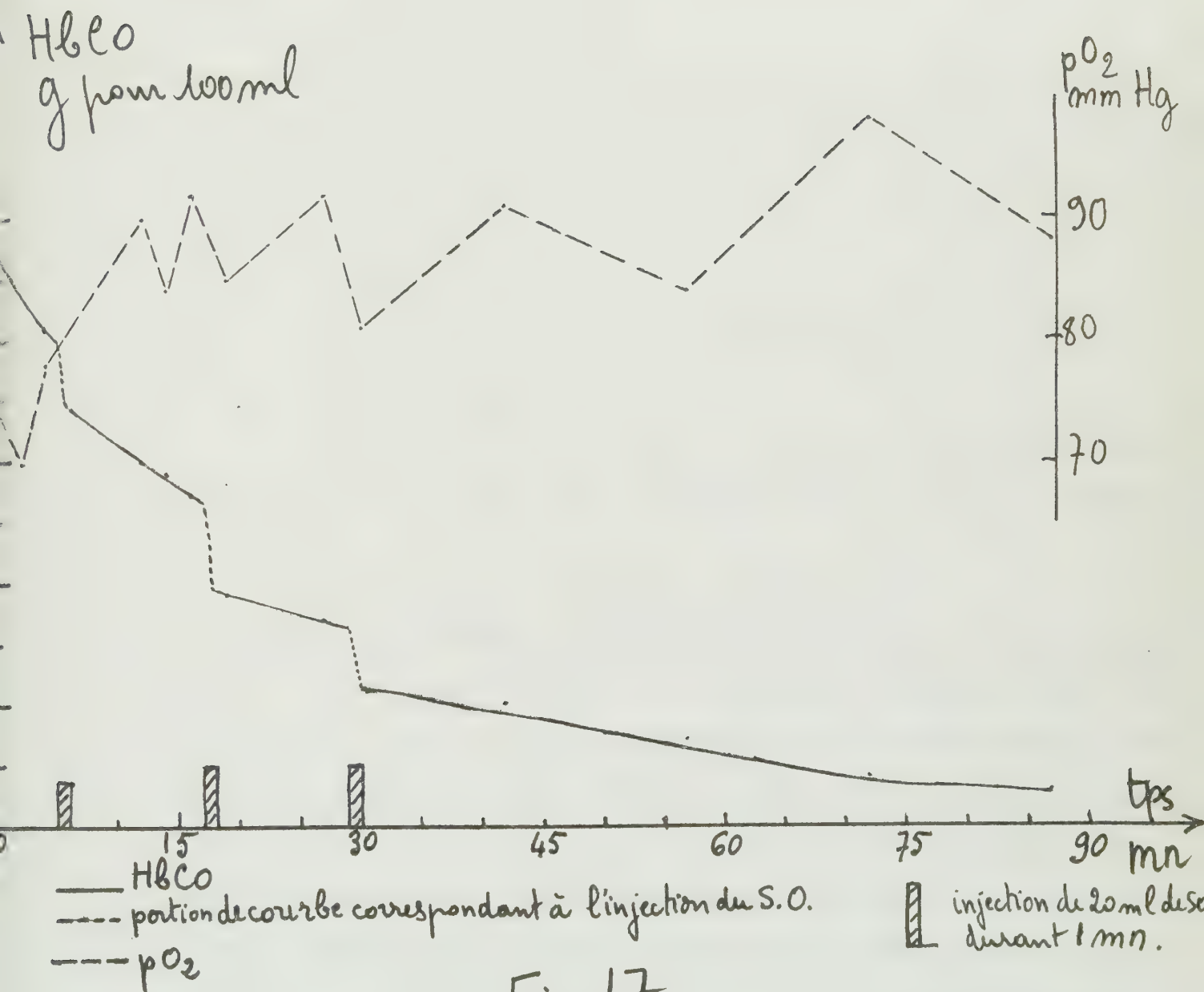


Fig. 17

2-c) Bilan de l'expérimentation utilisant le S.O. 1 vol.

a) Tolérance du produit

Très bonne tolérance, comme en témoigne l'absence de manifestation clinique ; aucun accident ou incident en rapport avec l'usage du S.O. 1 vol, I.V. chez le lapin pour un débit de 20 ml/mn .

b) Baisse du taux d'HbCO

Elle est plus régulièrement obtenue que dans les expériences précédentes puisque toutes les injections se sont accompagnées d'une baisse de taux de l'HbCO. La chute du taux d'HbCO a été : 25 %, 23 %, 29 %, 37 %/mn, pour un débit d'O₂ de 20 ml/mn.

c) Effet sur la pO₂

Le S.O. 1 vol n'apparaît pas augmenter la pO₂.

d) Effet sur le pH

Les injections du S.O. 1 vol ne se sont pas accompagnées de modification du pH dont la valeur restait identique à celle précédant l'injection.

3° Expérience utilisant le S.O. 1,5 vol.

3-a) Essais d'utilisation du S.O. en dehors de toute intoxication oxycarbonée.

Quatre lapins différents ont été utilisés et ont reçu un total de 10 injections ; celles-ci ont été pratiquées dans la veine marginale de l'oreille à l'aide d'une pompe à débit réglable. Le débit a varié de quelques ml/mn à 30 ml/mn de S.O. 1,5 vol. Chacune des injections a été parfaitement tolérée ; aucun incident ou accident n'a été constaté durant les essais proprement dits, ni ultérieurement. Toutefois, nous n'avons pas retenu comme utilisable un débit de 30 ml/mn de S.O. 1,5 vol en raison des risques de surcharge qu'il comporte. Un débit de 20 ml/mn fournit déjà 30 ml/mn d'oxygène, ce qui est

considérable pour cet animal, tout en comportant une bonne marge de sécurité.

3-b) Expérience utilisant le S.O. 1,5 vol après intoxication oxycarbonée.

Expérience n° B 5, fig 18

a) Protocole :

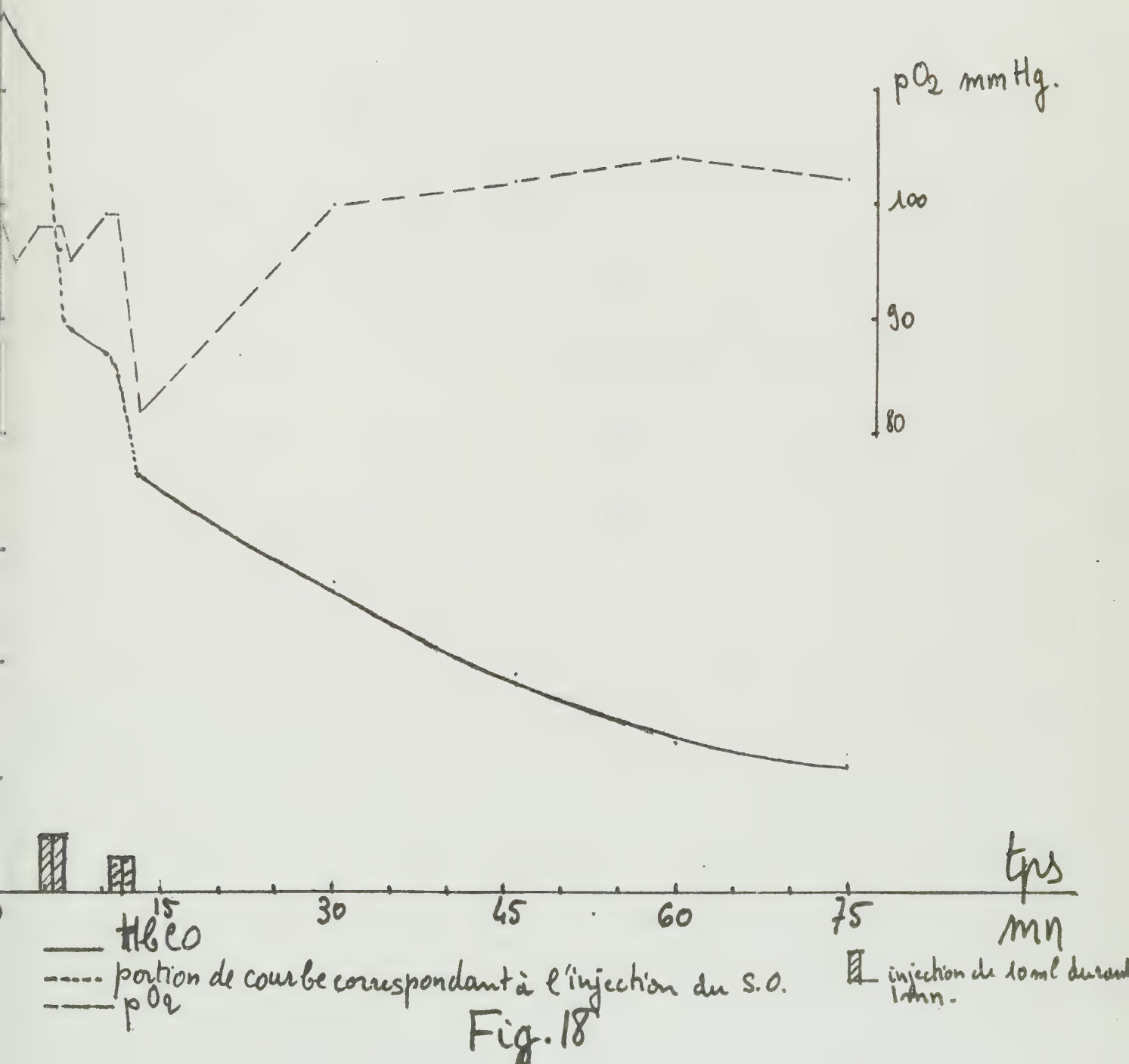
- Lapin mâle (environ 3 Kg)
- Anesthésie à l'éther
- Pose de cathéters
 - . veineux jugulaire pour l'injection du S.O.
 - . Artériel carotidien pour les prélèvements.
- Intoxication : voie pulmonaire ; débit du gaz dans la cage
 - . Débit du gaz dans la cage : 800 ml/mn environ
 - . Durée : 30 mn
- Injection de S.O. 1,5 vol :
 - . 1ère injection : 4 mn 30 à 6 mn 30
 - débit du S.O. 20 ml/mn durant 2 mn
 - débit d'oxygène : 30 ml/mn
 - . 2e injection : 10 mn 30 à 12 mn 30
 - débit du S.O. : 12 ml/mn durant 2 mn
 - débit d'oxygène : 18 ml/mn
- Dosages effectués : $HbCO$, pO_2 .

b) Résultats

Temps mn	Injection de S.O. 1,5 vol	N° du prélèvement	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g/100 ml	pO ₂
0	-	1	1,050	1,100	7,9	100
2	-	2	0,945	1,050	7,5	95
4	-	3	0,875	0,975	7,2	98
5	4 mn 30 + à + 6 mn 30 +	-	-	-	-	-
6	-	4	0,660	0,730	5,6	98
7	-	5	0,565	0,638	4,9	95
10	-	6	0,550	0,602	4,7	99
11	10 mn 30 + à + 12 mn 30 +	7	0,518	0,590	4,5	99
12	-	-	-	-	-	-
13mn30	-	8	0,420	0,485	3,6	82
30	-	9	0,333	0,365	2,7	100
46	-	10	0,252	0,284	1,9	102
60	-	11	0,191	0,208	1,3	104
75	-	12	0,168	0,191	1,1	102

- Taux initial d'HbCO : 7,9 g pour 100 ml
- Demi-vie de l'HbCO présurée après la seconde injection : 33 mn
- Chute du taux d'HbCO obtenue par
 - . la 1e injection : 30 % en 2 mn de traitement (avec 40 ml de S.O. 1,5 vol) soit 15 %/mn pour un débit de 30 ml/mn d'O₂.
 - . La 2e injection : 22 % en 2 mn de traitement (avec 18 ml de S.O. 1,5 vol) soit 11 %/mn pour un débit de 18 ml/mn d'oxygène
- Surveillance clinique de l'animal
 - . durant l'expérience : normale
 - . ultérieurement : normale.

Hbco
g pour 100 ml



Expérience N° B6, fig 19

a) Protocole

- lapin mâle (3 Kg environ)
- Anesthésie : Ether
- Pose de cathéters
 - . veineux jugulaire pour les injections de S.O.
 - . artériel pour les prélèvements
- Intoxication voie pulmonaire
 - . débit du gaz dans la cage : 800 ml/mn environ
 - . durée : 20 mn
- Injection de S.O. 1,5 vol
 - . 1e injection : 3 mn à 4 mn 30
débit du S.O. : 20 ml/mn soit 30 ml/mn d'O₂
 - . 2e injection : 9 mn à 10 mn 30
débit du S.O. : 20 ml/mn , soit 30 ml/mn d'O₂
- Dosages effectués : HbCO, pO₂

b) Résultats

Temps (mn)	Injection de S.O. 1,5 vol 20 ml/mn	N° du prélèvement	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g/100 ml	pO ₂
0	-	1	0,490	0,540	4,1	68
2mn30	-	2	0,420	0,486	3,6	72
3	3 mn + à	-	-	-	-	-
4	4 mn 30 + -	-	-	-	-	-
5	-	3	0,324	0,346	2,5	72
6	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-
8mn30	-	4	0,282	0,323	2,2	68
9	9 mn + à	-	-	-	-	-
10	10 mn 30 + -	-	-	-	-	-
11	-	5	0,222	0,236	1,6	72
20	-	6	0,166	0,186	1,1	77
30	-	7	0,143	0,150	0,8	76
45	-	8	0,093	0,096	0,3	80

- Taux initial d'HbCO : 4,1 g pour 100 ml
- Demi-vie de l'HbCO après la 2e injection : 16 mn
- Chute du taux d'HbCO obtenue par
 - . la 1e injection : 28 % en 1 mn 30 de traitement (avec 30 ml de S.O. 1,5 vol) soit 18,5 % /mn pour un débit d'O₂ de 30ml/mn.
 - . la 2e injection : 23 % en 1 mn30 de traitement (avec 30 ml de S.O. 1,5 vol) soit 15,5 %/mn pour un débit d'O₂ de 30 ml/mn.
- Surveillance clinique de l'animal
 - . durant l'expérience : normale
 - . ultérieurement : normale.

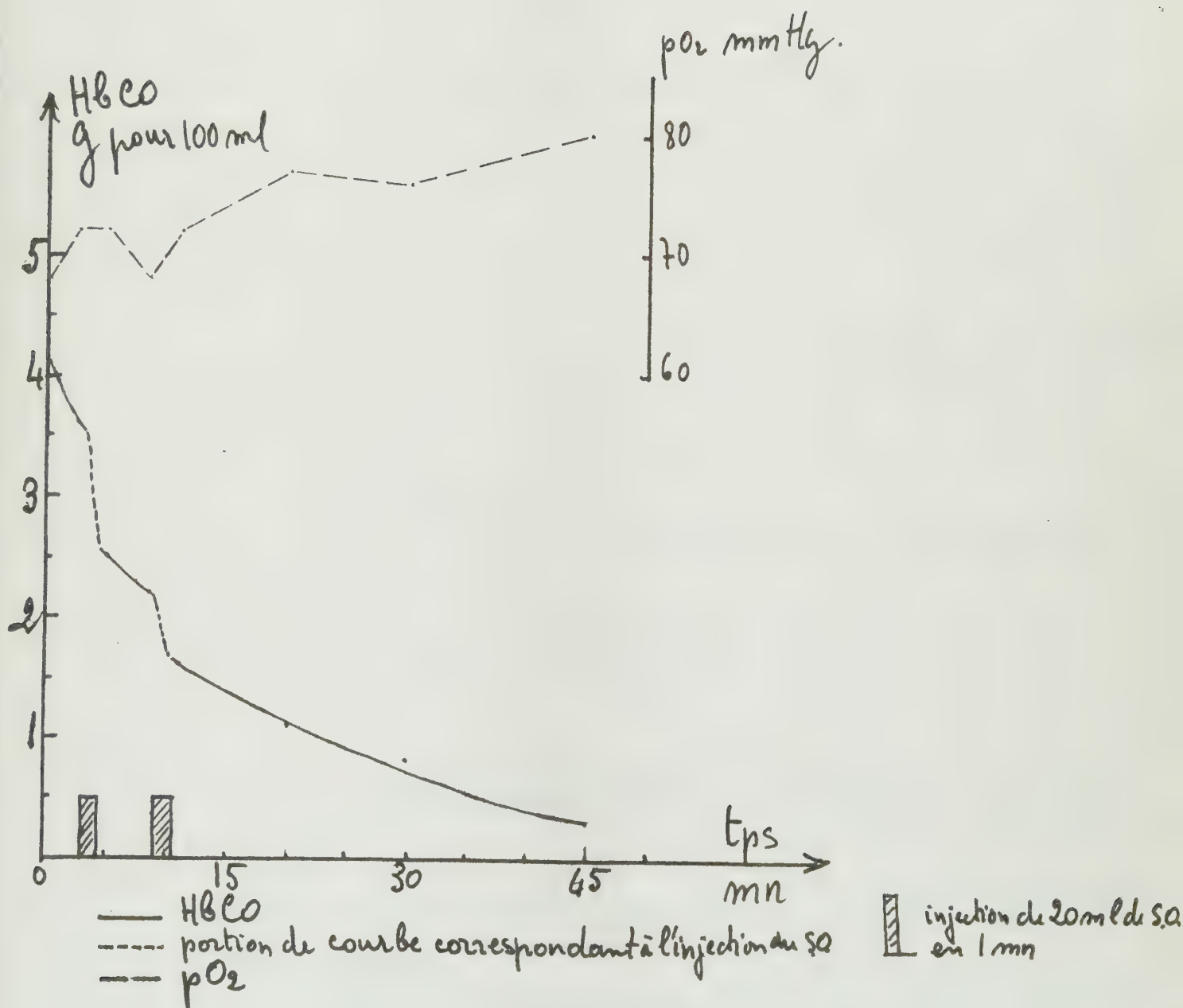


Fig. 19

3-C) Bilan de l'expérimentation utilisant le S.O. 1,5 vol.

a) Tolérance du produit.

La tolérance du S.O. 1,5 vol au débit d'injection I.V. de 20 ml/mn (ou moins) se révèle très bonne.

b) Baisse du taux d'HbCO obtenue par le S.O. 1,5 vol

La chute du taux d'HbCO évaluée par minute de traitement, apparaît sensiblement inférieure aux valeurs obtenues avec le S.O. à 1 vol : 15 %/mn, 18,5 %/mn, 15,5 %/mn pour un débit d'oxygène de 30 ml/mn et 11 %/mn pour un débit d'oxygène de 18 ml/mn.

Mais comme le temps de perfusion est plus prolongé, cette diminution du taux d'HbCO se révèle globalement du même ordre de grandeur que lors de l'utilisation du S.O. 1 vol : 30 %, 22 %, 28 %, 23 %.

c) Effet sur la pO_2

La pO_2 reste stable et n'augmente pas à la suite d'injection, même importante de S.O. 1,5 vol.

d) Quantité d'oxygène injectée.

Elle est par contre très élevée.

4° Essais d'utilisation des S.O. plus concentrés : S.O. 2 vol et S.O. 2,5 vol.

4-a) Essai de tolérance des S.O. 2 vol et 2,5 vol, en dehors de toute intoxication oxycarbonée.

a) Etude de la tolérance en fonction du lieu de l'injection.

Il est apparu au cours de nos expériences que le niveau du point d'injection sur le trajet veineux était un facteur essentiel de tolérance.

α - Administration du produit dans la veine marginale de l'oreille.

- L'injection de S.O. 2 vol au débit de 20 ml/mn, s'est soldée par la mort de deux lapins, dans les minutes qui ont suivi l'injection.

- Injection de S.O. 2,5 vol : Trois essais utilisant un S.O. 2,5 vol ont été effectués sur trois lapins différents, en pratiquant l'injection à l'aide d'une pompe à débit réglable. Chaque injection a été très mal supportée: dyspnée, spasmes et décès de deux des trois lapins. Ces accidents sont survenus très rapidement après le début de l'injection, et sont apparus même pour des débits faibles de 2 ml/mn.

Dans tous les cas, la transillumination de l'oreille a mis en évidence la formation de bulles gazeuses dans les vaisseaux sanguins.

β - Administration à proximité immédiate du coeur.

L'utilisation du S.O. 2,5 vol a cependant été tentée en observant les deux conditions suivantes :

- Réduction du débit du S.O. 2,5 vol, à 8 ml/mn, soit 20 ml/mn d'oxygène. Ce débit d'oxygène avait été parfaitement bien supporté au cours des expériences utilisant les S.O. 1 vol et 1,5 vol.

- Injection du S.O. 2,5 vol à proximité immédiate du coeur à l'aide d'un cathéter veineux jugulaire, profondément introduit.

Dans ces conditions, deux injections, de 4 minutes chacune, ont été réalisées ; elles n'ont entraîné aucun accident ni incident, immédiat ou retardé.

b) Etude de l'effet du S.O. 2,5 vol sur l'équilibre acido-basique et la pO_2 chez le lapin.

Chez un lapin de 3,260 Kg dont le taux d'hémoglobine initial est

de 13,60 g pour 100 ml, un cathéter est introduit dans une artère fémorale pour les prélèvements de sang et un autre dans une veine jugulaire, profondément introduit, pour les injections de S.O. Un prélèvement témoin (N° 1) est pratiqué:

Le S.O. 2,5 vol est ensuite perfusé par voie veineuse au débit de 8 ml/mn (soit 20 ml/mn d'O₂) durant deux périodes de 4 minutes.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Temps mn	Injection S.O. 2,5vol 8 ml/mn	N° du prélèvement	pO ₂ mmHg	pCO ₂ mmHg	pH	SaturationHb	Rythme respiratoire par minute
0	-	1	85	22	7,39	94,8 %	76
1	début	2	86	21,5	7,37	95 %	76
2	+	3	84	22	7,39	94,8 %	76
3	+	-	-	-	-	-	-
4	+ fin	4	81	22,5	7,39	94 %	90
18	-	5	79	20	7,39	93,2 %	76
21	début	-	-	-	-	-	-
22	+	6	77	26	7,34(1)	93,2 %	76
23	+	-	-	-		-	72
24	+ fin	7	73	21	7,39	92 %	80
60	-	8	78	24	7,38	93,6 %	—

- Sur le plan clinique, l'animal paraît supporter parfaitement l'injection.
- Son rythme respiratoire s'accélère un peu en fin d'injection ;
- La pH ne varie pas sous l'effet de l'injection du S.O. (exception faite de la 6e mesure qui d'ailleurs est en discordance avec l'ensemble des autres résultats.
- la pCO_2 ne varie pas.
- La pO_2 paraît diminuer paradoxalement, légèrement durant l'injection de ce S.O.
- Enfin, la recherche de méthémoglobine est négative.

c) Conclusion des essais.

L'étude dont a été l'objet le S.O. 2,5 vol paraît présenter un intérêt dans la compréhension qu'elle apporte sur le maniement de l'oxygénothérapie par S.O.

- L'emploi du S.O. 2,5 vol chez le lapin comporte des risques dont l'ampleur semble étroitement liée à la distance séparant le point d'injection et le coeur. Plus cette distance est importante, plus le temps de contact entre le sang et le S.O. est grand et plus la formation de bulles volumineuses est facilitée. Celles-ci, une fois formées ralentissent le flux circulatoire et diminuent l'efficacité du brassage cardiaque ; le phénomène va donc en s'amplifiant et en s'aggravant.

- Ainsi pouvons-nous entrevoir l'importance des facteurs mécaniques et physiques dans l'oxygénothérapie par S.O. (rôle du débit sanguin, du brassage cardiaque, du temps de contact du produit avec le sang veineux...)

- Il a été vérifié d'autre part l'absence d'effet secondaire du S.O. 2,5 vol sur la $p\text{CO}_2$ et le pH, et l'absence de formation de méthémoglobine.

- En ce qui concerne la baisse de la $p\text{O}_2$, occasionnée par la 2e injection, nous n'avons pas actuellement d'explication satisfaisante à fournir à ce phénomène.

Quoi qu'il en soit, les exigences de l'emploi du S.O. 2,5 vol sont telles que ce produit ne peut être utilisé dans des conditions normales chez le lapin ; chez des animaux de plus grande taille dont le flux veineux est supérieur, réalisant en quelque sorte une dilution in vivo du S.O., nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucun élément d'appréciation et il est possible qu'en fait, ce type de S.O. se révèle alors très utile et bien adapté.

4-b) Expériences utilisant le S.O. 2,5 vol après intoxication oxycarbonée

Expérience N° B7, fig 20

a) Protocole :

- Lapin de 3 Kg (environ)
- Anesthésie à l'Ether.
- Pose de cathéters
 - . Veineux jugulaire pour les injections de S.O. mais le cathéter est très peu introduit dans la veine pour que l'injection du S.O. se fasse à distance du coeur.
 - . Artériel fémoral pour les prélèvements.
- Intoxication : voie pulmonaire
 - . débit du gaz dans la cage 600 ml/mn environ
 - . durée 30 mn

- Injection du S.O. 2,5 vol

. Débit 8 ml/mn soit 20 ml/mn d'O₂

. Une injection de 4 mn : 4 mn 30 à 8 mn 30

- Dosages effectués : Hb, pO₂, pCO₂, pH, Sodium, potassium, Chlore.

b) Résultats :

Temps mn	Injection S.O. 2,5vol 8 ml/mn	N° du prélè- vement	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g pour 100ml	pO ₂	pH	pCO ₂	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
avant intoxi- cation	-	Témoin	-	-	-	92	7,47	26	140	3,3	104
0	-	1	0,750	0,820	6,3	93	7,25	23,5	137,5	3,5	98
2	-	2	0,690	0,750	5,8	95	-	-	-	-	-
4	début +	3	0,650	0,700	5,5	83	-	-	-	-	-
5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	4	0,520	0,560	4,3	84	-	-	-	-	-
8	fin +	5	-	-	-	82	7,14	23,5	140	3,1	104
9	-	-	-	Décès de l'animal		-	-	-	-	-	-

- Taux initial d'HbCO : 6,3 g pour 100 ml

- Lors de l'injection du S.O. la chute du taux d'HbCO s'amorce de façon satisfaisante. Chute du taux d'HbCO : 21 % en 2 mn30 de traitement soit 8 %/mn pour un débit d'O₂ de 20 ml/mn.

- La pO_2 conserve durant l'injection une valeur équivalente à celle de la 4e minute (83 mmHg juste avant l'injection)
- Dès après l'intoxication et en dehors de toute injection de S.O., survient une acidose métabolique.
- La pCO_2 reste stable, ainsi que les taux de sodium, chlore, potassium.
- Surveillance clinique : survenue durant l'injection elle-même d'une dyspnée. Le décès de l'animal suit très rapidement la fin l'injection (moins d'une minute).
- L'autopsie confirme le diagnostic clinique d'embolie pulmonaire : coeur droit et artère pulmonaire envahis de bulles gazeuses, gros foie congestif, oedème pulmonaire concernant des zones assez étendues.

Expérience N° B8, fig 21.

a) Protocole

- Lapin de 3,460 KG
- Anesthésie à l'éther
- Pose de cathéters
 - . Veineux jugulaire pour les injections de S.O., peu introduit dans la veine, comme dans l'expérience précédente.
 - . Artériel fémoral pour les prélèvements.
- Intoxication : voie pulmonaire.
 - . Débit du gaz dans la cage : 600 ml/mn
 - . Durée : 30 minutes.
- Injection du S.O. 2,5 vol ; débit de 8 ml/mn
 - . Une injection de 4 mn, de 4 mn 30 à 8 mn 30.
- Dosages effectués : $HbCO$, pO_2 , pH, pCO_2 , sodium, potassium, chlore.

b) Résultats

Temps mn	Injection S.O. 2,5 vol 8 ml/mn	N° du prélè- vement	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g / 100 ml	pO ₂	pH	pCO ₂	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
avant intoxi- cation	-	Témoin	-	-	-	83	7,43	25	141	3,7	104
0	-	1	0,725	0,800	6,1	77	7,28	17	141	3,8	100
2	-	2	0,680	0,710	5,6	-	-	-	-	-	-
4	- - début +	3	0,615	0,680	5,3	-	-	-	-	-	-
5	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	4	0,476	0,500	4	-	-	-	-	-	-
8	fin + -	-	-	-	-	64	7,25	18	148	3,8	108
10	-	5	0,405	0,445	3,3	Décès de l'animal					

- Taux d'HbCO initial : 6,1 pour 100 ml

- Effet de l'injection du S.O. 2,5 vol

La chute du taux de l'HbCO s'amorce de manière identique à celle de l'expérience précédente .

CTHb CO : 23 % en 2 mn 30 de traitement ; soit 9,2 %/mn

- Surveillance clinique : Dyspnée débutant au cours de l'injection et décès du lapin dans les minutes qui lui succèdent.

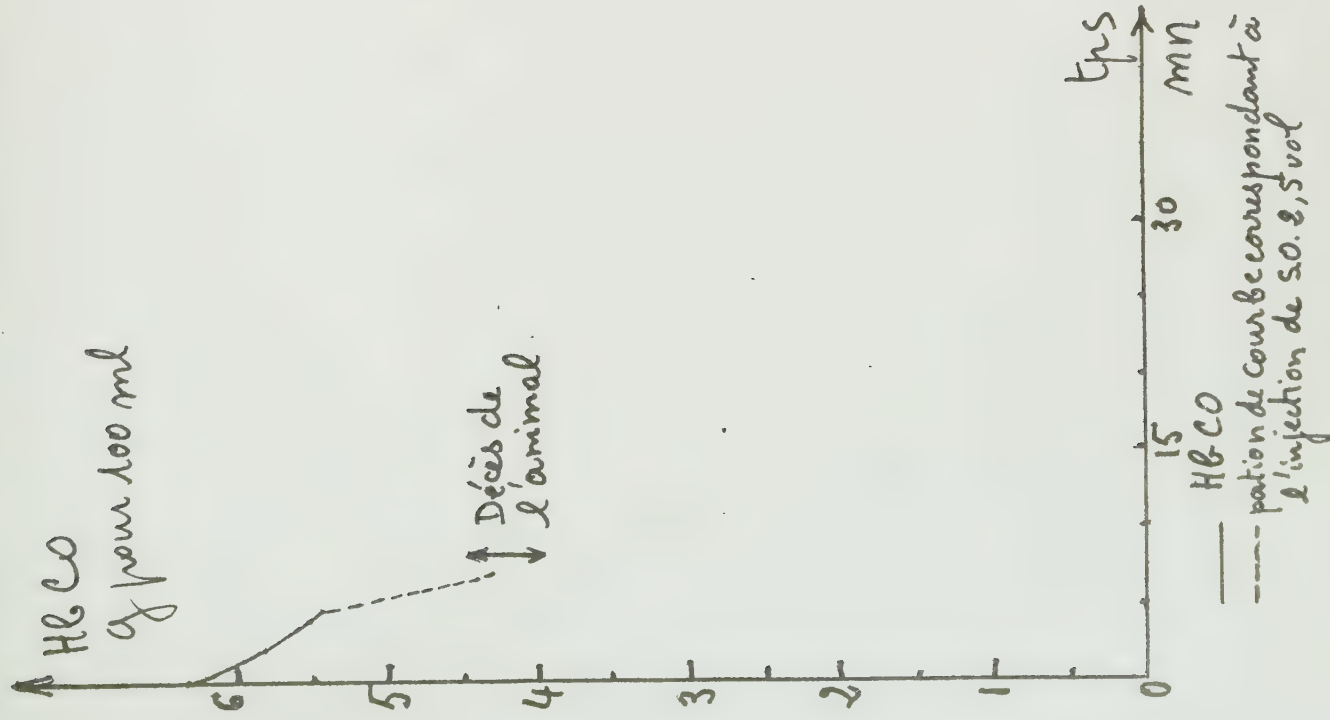


Fig. 20

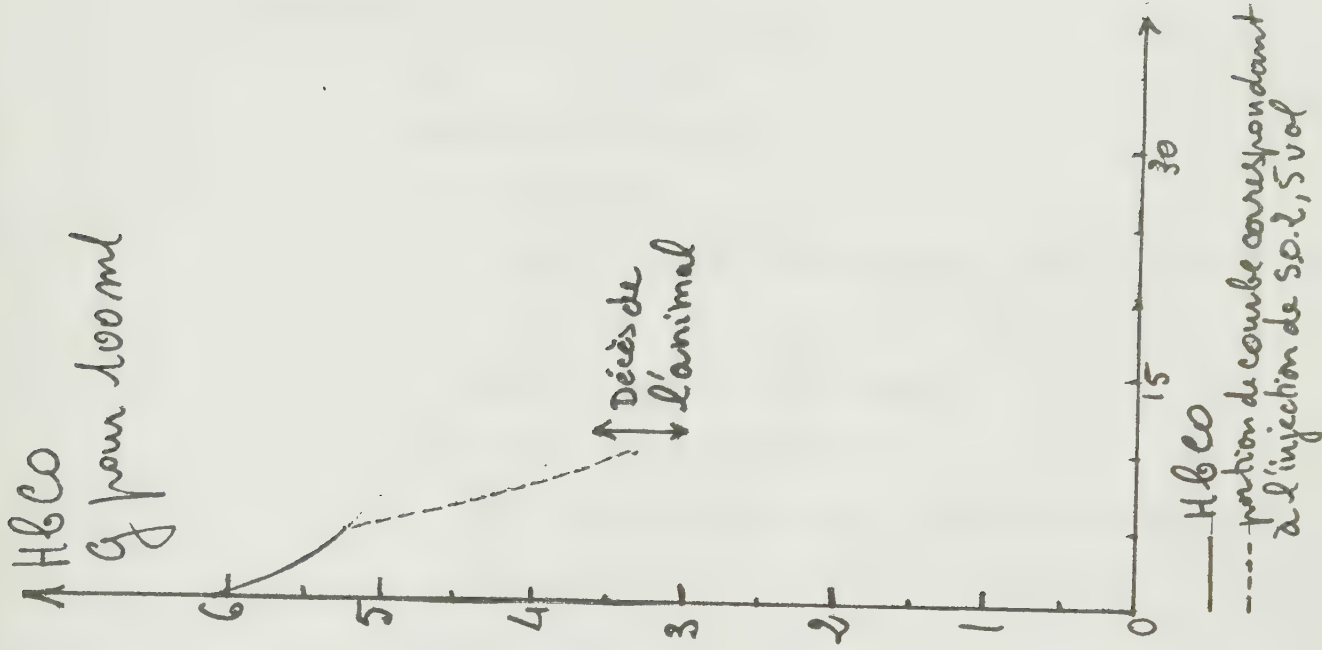


Fig. 21

Expérience N° B9 fig 22

a) Protocole-

- Lapin de 2,550 Kg
- Anesthésie à l'Ether
- Pose de cathéters :
 - . Veineux jugulaire, profondément introduit dans la veine, proche du coeur, destiné aux injections de S.O. .
 - . artériel pour les prélèvements.
- Intoxication : voie pulmonaire
 - . débit du gaz dans la cage : 600 ml/mn environ
 - . durée : 30 mn
- Injections du S.O. 2,5 vol
 - . 1e injection : 5 à 9 mn, soit 8 ml/mn durant 4 mn ;
soit 20 ml/mn d'O₂.
 - . 2e injection : 14 à 17 mn 30 soit 8 ml/mn durant 3 mn 30 ;
soit 20 ml/mn d'O₂.
- Dosages effectués: HbCO, pO₂.

b) Résultats

Temps mn	S.O. 2,5 vol 8 ml/mn	N° du prélèvement	D.O. 536 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g/100 ml	pO ₂
0	-	1	0,485	0,525	4,1	84
2	-	2	0,460	0,500	3,9	89
4	-	3	0,458	0,490	3,8	81
5	début	-	-	-	-	-
6	+	-	-	-	---	-
7	+	4	0,250	0,274	1,9	57
8	+ Fin	-	-	-	-	-
10mn30	-	5	0,228	0,246	1,7	56
14	début	-	-	-	-	-
15	+	-	-	-	-	-
16	+	6	0,167	0,185	1,1	53
17	+ Fin	-	-	-	-	-
18mn30	-	7	0,139	0,152	0,8	45
22	-	8	0,121	0,135	0,6	57
40	-	9	0,085	0,094	0,3	78
60	-	10	0,067	0,075	0	85
75	-	11	0,060	0,070	0	86

- Chute du taux d'HbCO obtenue par :
 - . la 1^e injection : 53 % soit 13 %/mn pour un débit d'O₂ de 20 ml/mn
 - . la 2^e injection : 47 % soit 13 %/mn pour un débit d'O₂ de 20 ml/mn
- Demi-vie d'HbCO calculée après la 2^e injection : 14 mn
- Effet sur la pO₂
 - . Une baisse nette de la pO₂ est observée au cours de chacune des deux injections.
- Surveillance clinique
 - . Durant l'expérience : normale, chacune des 2 injections est bien tolérée
 - . Ultérieurement survie normale de l'animal.

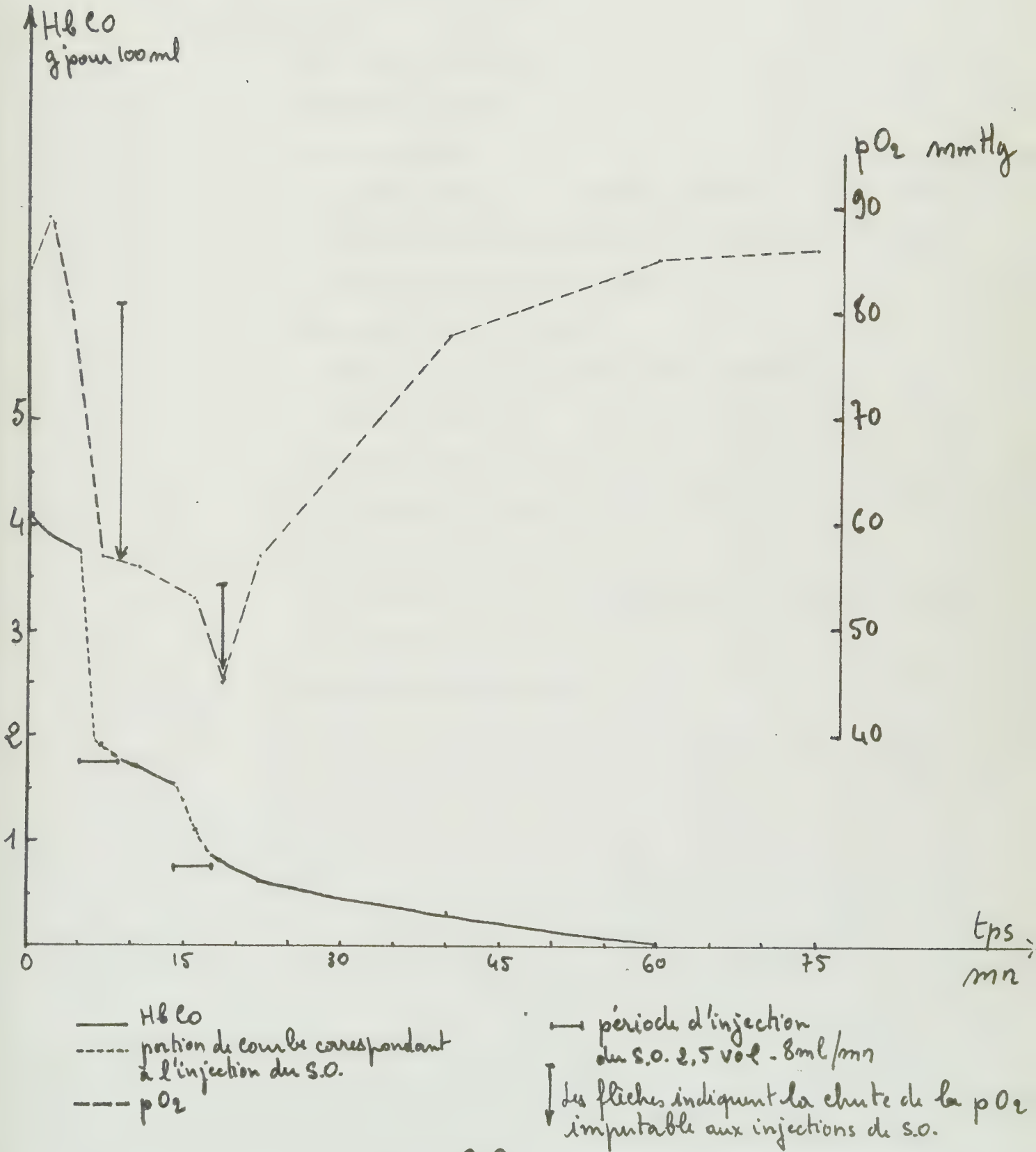


Fig. 22

Expérience N° B 10 fig 23

a) Protocole

- Lapin : mâle de 3 Kg
- Anesthésie à l'Ether
- Pose de cathéter
 - . veineux jugulaire, profondément introduit dans la veine, proche du coeur destiné aux injections de S.O. 2,5 vol
 - . artériel pour les prélèvements
- Intoxication voie pulmonaire
 - . débit du gaz dans la cage : 600 ml environ
 - . durée:30 mn
- Injections de S.O. 2,5 vol
 - 1e injection : 4 mn30 à 8 mn30 soit 8 ml/mn, soit 20 ml/mn d'O₂ durant 4 mn.
 - 2e injection : 14 mn 30 à 19 mn soit 8 ml/mn, soit 20 ml/mn d'O₂ durant 4 mn 30.
- Dosages effectués:HbCO, pO₂

b) Résultats

Temps mn	S.O. 2,5 vol 8 ml/mn	N° du prélèvement	D.O. 570 nm	D.O. 536 nm	Taux HbCO g/100ml	pO ₂
0	-	1	0,875	0,945	7,1	71
2mn30	-	2	0,820	0,875	6,7	82
4	-	3	0,745	0,795	6,2	84
5	début + +	-	-	-	-	-
6	+	-	-	-	-	-
7	+	4	0,535	0,575	4,5	60
8	fin + -	-	-	-	-	-
9	-	5	0,446	0,480	3,7	54
14	-	6	0,389	0,420	3,2	65
15	début + +	-	-	-	-	-
16	+	7	0,325	0,350	2,5	57
17	+	-	-	-	-	-
18	fin +	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-
20	-	8	0,239	0,262	1,7	45
30mn30	-	9	0,191	0,207	1,3	62
45	-	10	0,130	0,145	0,7	68
60	-	11	0,107	0,116	0,5	81
75	-	12	0,084	0,095	0,3	75

- Taux initial d'HbCO : 7,1 g pour 100 ml
- Chute du taux d'HbCO obtenue par
 - . la 1^e injection : 38 % soit 9,5 % pour un débit d'O₂ de 20 ml/mn
 - . la 2^e injection : 44 % soit 9,7 % mn pour un débit d'O₂ de 20 ml/mn
- Demi-vie de l'HbCO (après la 2^e injection) : 20 mn
- Effet sur la pO₂:chaque injection entraîne une baisse de la pO₂
- Surveillance clinique
 - . durant l'expérience : l'animal supporte bien chacune des injections
 - . ultérieurement : survie normale.

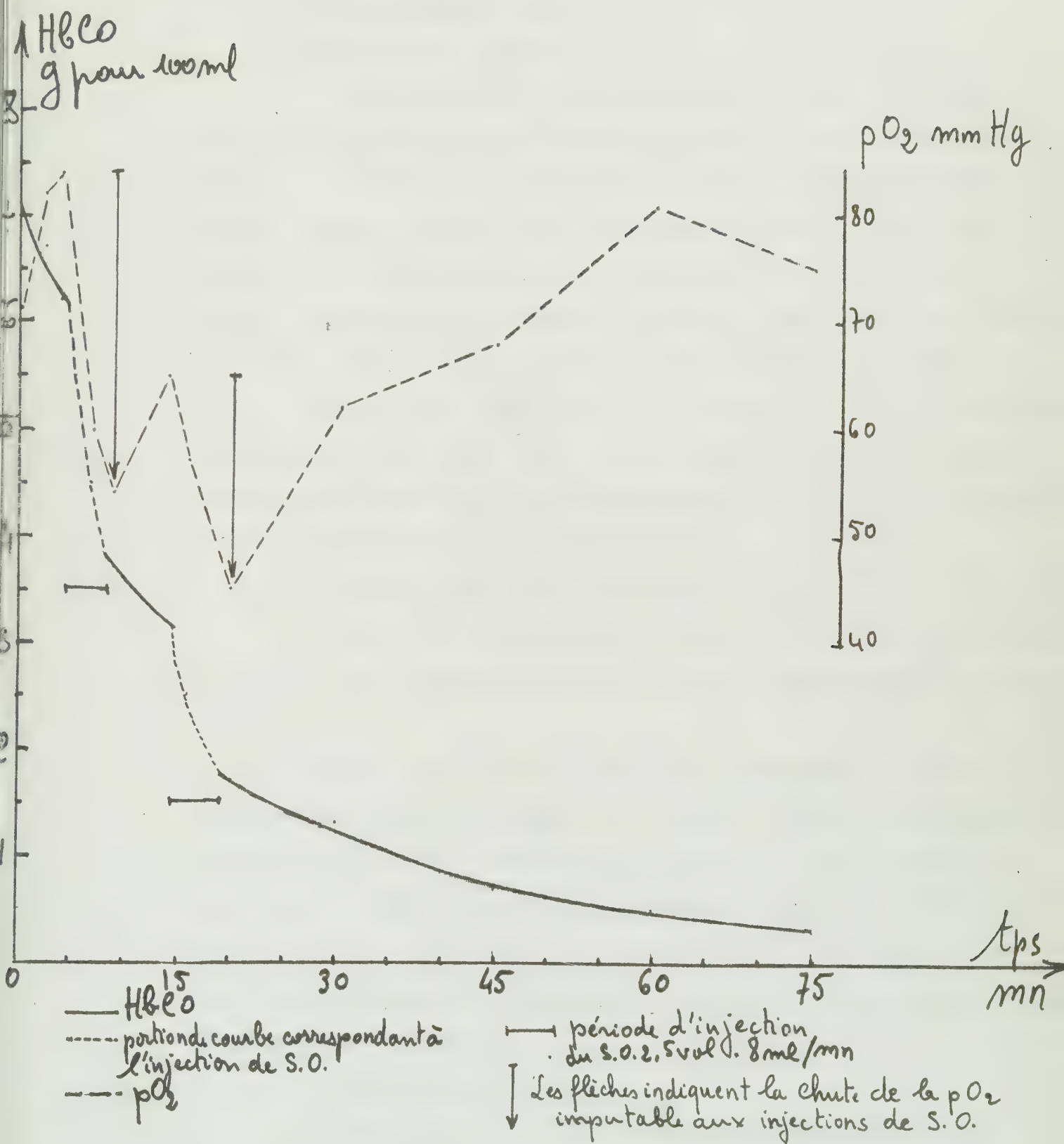


Fig. 23

4-c) Bilan de l'expérimentation utilisant le S.O. 2,5 vol

a) Tolérance du produit :

Elle est étroitement liée à la proximité du point d'injection au coeur. Six injections sur six pratiquées très près du coeur ont été bien tolérées. Par contre des accidents emboliques sont survenus régulièrement dès que le point d'injection était suffisamment éloigné du coeur : Trois accidents sur trois essais alors que l'injection était pratiquée dans une veine de l'oreille et deux accidents sur deux expériences alors que le cathéter était peu introduit dans la veine jugulaire, assez loin du coeur.

En définitive, l'emploi du S.O. 2,5 vol n'est toléré qu'à condition d'être injecté près du coeur chez le lapin. Cependant il n'est pas possible de déterminer à partir de ces seules expériences si le S.O. 2,5 vol peut ou non, être utilisé chez d'autres espèces animales.

b) Baisse du taux d'HbCO, obtenue par le S.O. 2,5 vol.

La diminution du taux d'HbCO par minute, pour un débit de 20 ml/mn d'oxygène se situe à une valeur moyenne de 10 %/mn (13%/mn, 13%/mn, 9,5 %/mn, 9,5 %/mn).

Cependant les injections peuvent être prolongées sur plusieurs minutes (4 mn) du fait de la réduction du débit de l'injection de sorte que la baisse globale du taux d'HbCO devient importante ; ainsi, au cours des expériences B9 et B10, les chutes du taux d'HbCO ont été de 53 %, 47 %, 38 % et 44 %. Donc, mis à part les problèmes de tolérance, le S.O. 2,5 vol. parvient à un déplacement global important, à un volume égal de produit injecté, le rendement est supérieur.

c) Effet du S.O. sur la pO_2 .

L'injection de S.O. 2,5 vol provoque régulièrement une baisse paradoxale de la pO_2 . Nous n'avons pas d'explication satisfaisante de ce phénomène à proposer.

d) Autres constantes biologiques

Le pH, la pCO_2 , la Kaliémie, ne sont pas modifiés.

Au cours de l'expérience B8, la natrémie et la chlorémie sont discrètement élevées à la suite de l'injection du S.O. .

IV - DISCUSSION DES RESULTATS DE L'EXPERIMENTATION IN VIVO.

NB : Le tableau récapitulatif suivant rassemble les résultats des expériences sur l'animal et permet de les comparer.

Titre du S.O. (vol pour 1)	Référence de l'expérience	Degré d'intox initial:		Demi-vie (mn)	Sérum oxygéné		Oxygène		Décroissance de HbCO obtenue avec utilis. de S0 % total	
		g %	HbCO%gHb DIIS		Débit ml/mn xnbre de mn	Vol. de chaque (ml)	Débit ml/mn x nbre de mn	Vol adm. à chaque inj.	%/mn	x nbre de mn
-	A1 (intox. ext.in vitro)	3,5	-	40	-	-	-	-	-	-
-	A2	7,6	57	28	-	-	-	-	-	-
-	A3	7,5	55	27	-	-	-	-	-	-
-	A4	5,6	46	14-21	-	-	-	-	-	-
0,5 Voie I.A.	B1 (intox. ext. in vitro) décès après délai de 6 h environ.	3	-	45	20 . 1	20	10 . 1	10	25 . 1	25
					10 . 2	20	5 . 2	10	0 . 1	0
					10 . 2	20	5 . 2	10	0 . 1	0
	B2 (m lapin que A2)-Décès après 1 délai de 3 heures.	5,9	59	17	133. 1,5	20	6,6. 1,5	10	0 . 1,5	0
					20 . 1	20	10 . 1	10	20 . 1	20
1 Voie I.V.	B3 (m lapin que A4)	5	42	25	20 . 1	20	20 . 1	20	25 . 1	25
					20 . 1	20	20 . 1	20	23 . 1	23
	B4	4,7	38	27	20 . 1	20	20 . 1	20	29 . 1	29
					20 . 1	20	20 . 1	20	37 . 1	37

A - Tolérance des S.O.

Nous n'avons pas déterminé la toxicité des S.O. chez le lapin, mais procédé à une étude de leur tolérance, c'est-à-dire, déterminé dans quelles conditions les S.O. peuvent être utilisés sans danger, chez le lapin.

La tolérance d'un S.O. est fonction de son titre et de son débit qui conditionne les risques de surcharge, du type du vaisseau où est pratiqué l'injection, et la distance du point de celle-ci au coeur.

1° Type du vaisseau

L'injection intra-artérielle est à proscrire, elle entraîne la mort de l'animal après un délai variable (exp B1, B2)

2° Distance du point d'injection au coeur.

Les résultats que nous venons d'exposer nous ont amené à la conviction que l'injection I.V. d'un S.O. ne dépassant pas 1,5 vol, est sans danger quelle que soit la distance entre le point de l'injection et le coeur :

Lieu de l'injection	Nombre total d'injections	Tolérance parfaite	Incident ou accident
Veine marginale de l'oreille (au cours des essais préalables)	17	17	0
Veine jugulaire (au cours des expériences B3, B4, B5, B6)	8	8	0

Mais à partir de 2 et 2,5 vol, la tolérance du S.O., chez le lapin, est fonction du lieu de l'injection.

Si l'injection est pratiquée loin du coeur, la mort de l'animal survient par embolie. Si on considère l'ensemble de nos expériences, toutes

les injections, faites dans ces conditions ont entraîné le décès de l'animal, sauf dans un cas qui a été cependant suivi d'un accident dyspnéique évocateur d'embolie. (Essais préalables d'utilisation des S.O. 2 vol, et S.O. 2,5 vol et expériences B7, B8).

Si l'injection est pratiquée au niveau des cavités cardiaques droites, l'animal supporte parfaitement l'injection du S.O. 2,5 vol (pratiquée au débit de 8 ml/mn dans nos expériences) ; (essais préalables d'utilisation du S.O. 2,5 vol et expériences B9, B10).

Lieu de l'injection	Nombre total d'injections	Tolérance parfaite	Accidents
A distance du coeur (cathéter peu introduit dans la veine jugulaire ou veine marginale de l'oreille).	7	0	7 (dont 6 décès par embolie)
Au niveau des cavités cardiaques	6	6	0

3° Le titre et le débit

Lorsqu'on augmente le titre, la "Tolérance" du S.O. diminue. La tolérance semble parfaite chez le lapin, pour des titres inférieurs (ou égaux) à 1,5 vol, un débit d'O₂ ne dépassant pas 30 ml/mn, des débits de perfusion ne dépassant pas 20 ml/mn, administrés par voie intra-veineuse, même loin du coeur.

B - Activité des S.O. dans la transformation de la carboxyhémoglobine en oxyhémoglobine, in vivo.

1° Disparition spontanée de l'HbCO

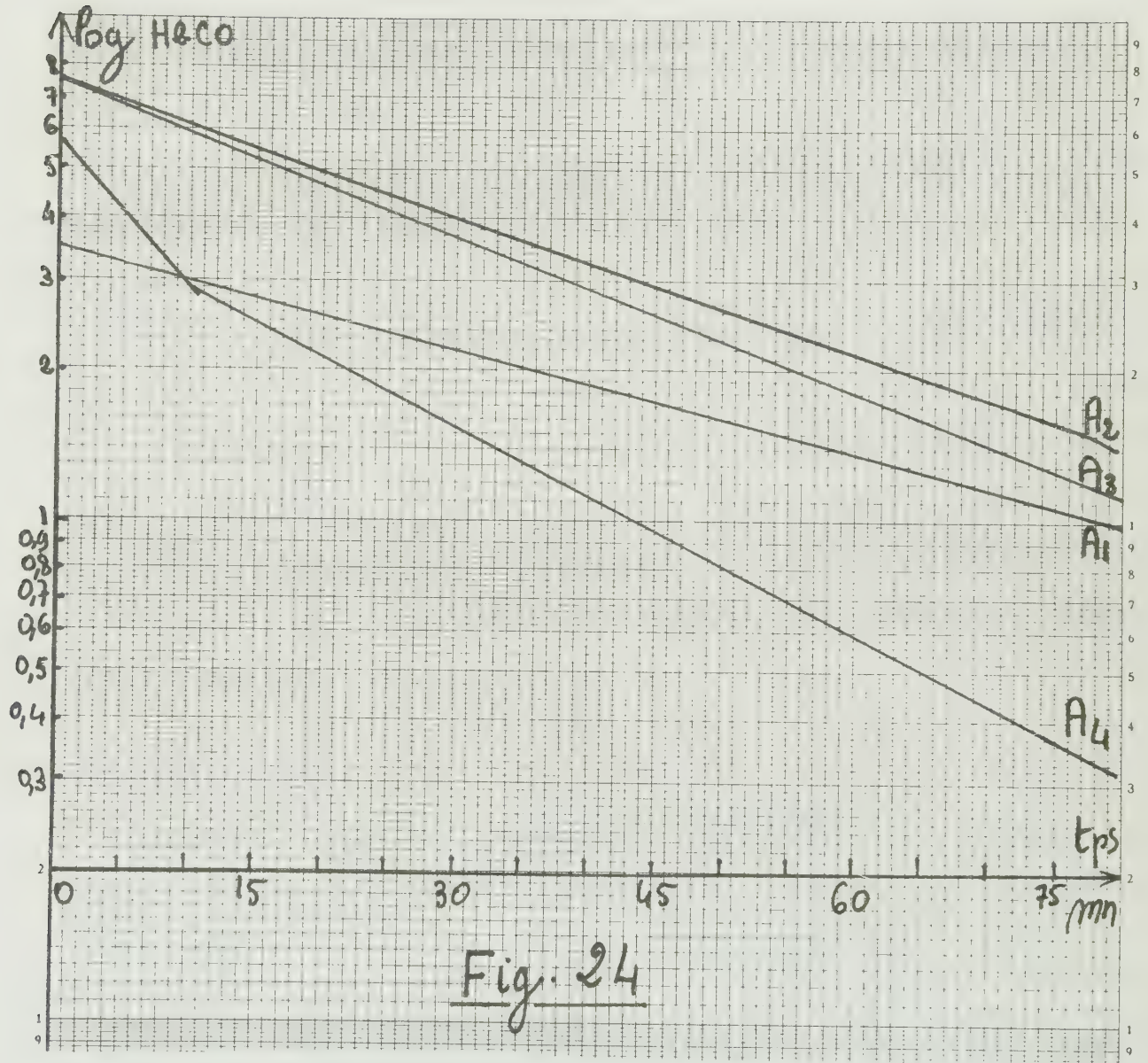
Nous nous sommes placé dans des conditions telles que l'intoxication par voie pulmonaire a conduit à des taux initiaux de carboxyhémoglobine assez voisins d'une expérience à l'autre, en moyenne (7,5 g pour 100 ml).

- La disparition spontanée de la carboxyhémoglobine se fait selon un mode exponentiel.

- La demi-vie d'HbCO est variable en fonction de l'état physiologique de l'animal et du moment de l'expérience :

. Intoxication par voie pulmonaire : 28 à 14 mn (Exp. A2, A3, A4), moyenne 25mn.

. Intoxication par voie externe in vitro : 40 et 45 mn (Exp A1 et B1), moyenne 42 mn 30



2° Effet d'un S.O. dans la disparition de l'HbCO.

La transformation de l'HbCO en HbO₂ sous l'effet d'un S.O. est immédiate et ne persiste que durant le temps de l'injection ; elle ne se prolonge pas après l'arrêt de la perfusion.

Nous nous sommes attaché à définir les conditions optimales d'action d'un S.O. chez le lapin.

Si on considère le déplacement de l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine exprimé en pourcentage d'HbCO décomposé par minute, on voit que celui-ci est fonction :

a) du débit d'oxygène par minute : ce débit doit être suffisant ; ainsi, avec le S.O. 0,5 vol, si le débit d'oxygène est (6,6 ml/mn (Exp B1 et B2), le déplacement de l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine est nul. Il devient important pour un débit d'oxygène de 10 ml/mn (Exp. B1 et B2).

b) du titre du S.O. : Pour un débit d'oxygène constant, par exemple de 20 ml/mn, le pourcentage d'HbCO disparu par minute, diminue quand le titre du S.O. augmente.

Titre de S.O.	Réf de l'expérience	% d'HbCO disparu par mn	% moyen
S.O. 1 vol	B3, B4	25, 23, 29, 37	28,5
S.O. 1,5 vol	B5, 2e injection	11	11
S.O. 2,5 vol	B7, B8, B9, B10	8- 9,2- 13- 13- 9,5- 9,7	10,4

c) Du temps de perfusion : Le déplacement global de l'HbCO est fonction de la durée de la perfusion. Or, plus le S.O. a un titre élevé, plus cette durée peut être prolongée et plus la quantité totale d'oxygène injectée pour un même volume de S.O. est importante ; la quantité totale d'HbCO décomposée est supérieure dans ces conditions. Par exemple à titre comparatif, nous pouvons considérer les effets d'injections de 30 ml de S.O. de titres différents, S.O. 1,5 vol et S.O. 2,5 vol.

Référence de l'expérience	Titre du S.O.	Volume d'O ₂ injecté pour un même vol de S.O. (30ml S.O. environ)	Pourcentage d'HbCO total déplacé au cours de l'inject.
B 6	S.O. 1,5 vol	45 ml	28 %
		45 ml	23 %
B 9	S.O. 2,5 vol	80 ml	53 %
		70 ml	47 %
B10 (1ère injection)	S.O. 2,5 vol	80 ml	38 %

Ce tableau montre une augmentation de l'effet global d'un S.O. lorsque le titre augmente, pour un même volume d'injection.

C - Exploration de différents paramètres biologiques au cours de l'intoxication oxycarbonée et lors de l'injection du S.O.

1° Etude de la pO₂

a) Au cours de la phase de détoxication spontanée

La pO₂ à la fin de l'intoxication oxycarbonée, (donc au moment où

nous commençons la série de prélèvements) est généralement basse (exp A2, A3, A4) pO_2 initiale : 52, 72, 55 mmHg, moyenne 59 mmHg (elle peut être également subnormale ; moyenne des pO_2 initiales de la série B : 76,3 mmHg).

Spontanément, la pO_2 remonte en quelques minutes (15 à 30 mn) à une valeur proche de la normale et s'y maintient en plateau, alors que l'animal soustrait à l'atmosphère oxycarbonée, respire à l'air libre, ce qui témoigne du maintien d'une fonction respiratoire normale au cours de nos expériences.

D'autre part, l'injection de sérum physiologique ne modifie nullement l'aspect ascendant spontané de la courbe de la pO_2 (A 4)

b) Modifications de la pO_2 apportées par un S.O.

Ces modifications paraissent faibles :

- pour les S.O. 0,5 vol, 1 vol et 1,5 vol, la pO_2 artérielle mesurée immédiatement après l'injection du S.O. ne présente aucune élévation notable, (sauf dans un cas, B1 où l'injection avait été effectuée par voie artérielle).

- la pO_2 , mesurée pendant l'injection même du S.O., n'est pas non plus augmentée (B5)

- Lors des expériences utilisant le S.O. 2,5 vol, la pO_2 est paraxodalement abaissée, et d'une manière reproductible B8, B9, B10 ; (exception, l'injection de B7)

. On peut expliquer l'absence d'élévation de la pO_2 par le fait qu'elle est mesurée dans le sang artériel, après un passage du sang et du S.O. à travers le filtre pulmonaire, l'injection du S.O. étant intra-veineuse. Un équilibre avec déperdition d'oxygène par le sang se sera établi entre les pO_2 sanguine et alvéolaire.

Cette hypothèse explique l'absence d'élévation de la pO_2 artérielle. Elle indique de plus que la forte pression d'oxygène qui résulte de l'injection du S.O. et qui est responsable de l'activité du produit a une durée de vie limitée au temps de parcours du sang, du point de l'injection jusqu'à la circulation capillaire pulmonaire. Elle explique que le déplacement de l'oxyde de carbone de la carboxyhémoglobine se limite au temps de l'injection du S.O. et ne le déborde pas.

. Quant à la baisse de la pO_2 , observée après l'injection de S.O. 2,5 vol, elle pourrait être en relation avec une altération transitoire (oedème ?) de la paroi alvéolo-capillaire, qui perturberait le passage de l'oxygène ; rappelons à ce sujet, qu'un oedème pulmonaire a effectivement été constaté au cours de l'autopsie du lapin de l'expérience B7.

2° Recherche de formation de méthémoglobine.

La recherche de méthémoglobine susceptible de se former sous l'action oxydante du peroxyde d'hydrogène, a été effectuée lors de l'utilisation du S.O. 2,5 vol. Les résultats confirment que, même pour une oxygénation importante du sang (80 ml d' O_2 injectés globalement sous forme de S.O. 2,5 vol) il n'y a pas de formation de méthémoglobine.

3° Equilibre acido-basique.

Le pH et la pCO_2 sont stable après l'injection de S.O. 2,5 vol (essais préliminaires sur le S.O. 2,5 vol et B7, B8) et ne semblent donc pas influencés par ces injections.

Nous avons observé la constitution d'une acidose métabolique (acidification du pH sans augmentation parallèle de la pCO_2) au cours de l'intoxication oxycarbonée et indépendamment de l'injection de tout S.O. (B7, B8). Dans ces conditions, l'administration de S.O. 2,5 vol n'a entraîné aucune modification de l'équilibre acido-basique initialement perturbé.

4° L'équilibre hydroélectrolytique.

L'utilisation de S.O. ne modifie pas l'équilibre hydroélectrolytique en particulier, la kaliémie plasmatique reste normale. (Expérience B7, B8).

CONCLUSION

Le dessein d'étudier et d'appliquer une forme thérapeutique nouvelle au traitement de l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone a été inspiré par les travaux de R. BOISSEAU sur l'oxygénothérapie par "peroxyde d'hydrogène injectable". L'innocuité du sérum oxygéné (S.O.) à 0,5 volume est un point bien établi par ces travaux, qui laissent cependant un vaste domaine d'exploration possible avec, en contrepartie, les difficultés que comporte l'étude d'un sujet neuf.

Le cadre de l'intoxication oxycarbonée, pris comme exemple d'étude, nous semblait privilégié pour plusieurs raisons : L'importance de l'oxygénothérapie est admise pratiquement par tous les auteurs ; par ailleurs le déplacement de l'oxyde de carbone et la restitution de l'oxyhémoglobine par le peroxyde d'hydrogène injectable nous paraissait très intéressant à étudier ; nous espérions ainsi contribuer à développer une voie thérapeutique originale dont les possibilités paraissent fort diverses ; voici brièvement résumées les données sur lesquelles se fonde l'étude expérimentale menée in vitro puis in vivo, que nous venons de rapporter ; nous pouvons résumer nos recherches en un certain nombre de conclusions concernant les sérums oxygénés :

1° Le peroxyde d'hydrogène en solution isotonique est capable de déplacer in vitro l'oxyde de carbone (CO) de la carboxyhémoglobine (HbCO) et de transformer celle-ci en oxyhémoglobine (HbO₂).

2° Cette propriété est transposable in vivo chez le lapin intoxiqué par le CO. L'intoxication se fait par voie pulmonaire, de manière à obtenir un taux de transformation de l'HbO₂ et HbCO d'environ 50 %. Nous nous sommes

attachés à définir les conditions assurant avec un maximum de rendement et un minimum de risque la dissociation de l'HbCO et sa récupération fonctionnelle en HbO₂.

3° Innocuité du produit. Plutôt que de déterminer la toxicité aiguë (DL 50) d'un S.O. nous avons cherché à évaluer les risques que présente son administration de manière à en fixer les meilleures conditions d'utilisation pratique. Nous avons donc cherché à évaluer la tolérance globale des S.O. chez le lapin et leur retentissement sur différents paramètres biologiques et cliniques :

a) Etude de la tolérance globale du Lapin à l'injection du S.O. :

L'accident majeur de cette thérapeutique est l'embolie gazeuse. Nous avons cherché à définir les différents facteurs qui favorisent l'apparition de cet accident thérapeutique propre à l'utilisation du S.O. par voie parentérale.

- La voie d'injection est le premier facteur prédisposant. Les injections intra-artérielles (carotide, fémorale) sont toujours mal supportées et sont généralement suivies par la mort de l'animal, soit immédiatement soit dans les heures qui suivent ; les risques d'embolie gazeuse sont beaucoup moins importants quand on utilise la voie intraveineuse qui est la voie préférentielle.

- Lorsque le S.O. est administré par voie intraveineuse, les risques d'embolie sont variables avec le titre de la solution et le point d'injection.

Le titre du S.O. et le point d'injection par rapport au coeur, sont deux facteurs essentiels :

. Les S.O. de titre faible à 0,5 , 1 et 1,5 volumes sont parfaitement supportés quelque soit le lieu où est faite l'injection intraveineuse par rapport au coeur.

. Les S.O. de titre plus élevé à 2 et 2,5 volumes tuent régulièrement les animaux lorsque les injections sont faites loin du coeur, mais sont bien supportées lorsqu'elles sont effectuées au niveau du coeur droit.

- Le risque emboligène semble relativement indépendant du débit de S.O. et d'O₂. En effet les S.O. de faible titre sont parfaitement tolérés quelle que soit la vitesse d'injection, et le débit d'oxygène, la seule limitation étant le risque de surcharge hydrique. Au contraire les S.O. de titre élevé 2 et 2,5 vol., lorsqu'ils sont injectés loin du coeur, entraînent la constitution d'une embolie gazeuse pour un débit de S.O. et d'oxygène réduit. Ainsi il est possible d'injecter dans la veine marginale de l'oreille d'un lapin 10 ml/kg/mn d'un S.O. à 1,5 volume, soit un débit d'oxygène de 15 ml/kg/mn alors que l'injection de quelques millilitres d'un S.O. à 2,5 vol. suffit à provoquer régulièrement des accidents emboliques généralement mortels, bien que le débit d'oxygène n'atteigne guère que 1 ml/kg/mn, dans ces conditions. Ainsi le titre intervient pour le risque emboligène, alors que le débit de S.O. intervient pour le risque de surcharge. Pour éviter ces deux écueils, il est préférable d'utiliser un S.O. de titre intermédiaire utilisé à un débit moyen qui sera toléré chez le lapin quel que soit le niveau où se fait la perfusion (1 à 1,5 vol à 6 ml/kg/mn).

b) Retentissement sur différents paramètres biologiques :

Les effets du S.O. sur l'équilibre acido-basique (pH, pCO₂, pO₂) sur l'équilibre hydroélectrolytique (Na, K, Cl, Hématocrite) et sur l'éventuelle formation de méthémoglobine sont négligeables, même avec le S.O. 2,5 vol

c) La surveillance cardiorespiratoire des animaux a montré que les fréquences

cardiaque et respiratoire n'étaient pas altérées par l'injection des S.O. mis-à-part évidemment les cas d'embolies gazeuses déjà mentionnés.

4° Efficacité du S.O. in vivo

L'efficacité d'un S.O. correspond à la quantité de HbCO transformée in vivo en HbO₂. Le rendement de cette réaction pour un S.O. donné, s'exprime en g d'HbCO pour 100 ml de sang, transformée par minute en HbO₂. Ce rendement varie avec le débit d'oxygène (ml/mn) et le titre du S.O.

- Pour un S.O. de titre donné, et un débit d'oxygène variable, l'efficacité du S.O. ne peut se manifester qu'au dessus d'un débit d'oxygène minimum : par exemple l'efficacité du S.O. à 0,5 volume apparaît quand le débit d'oxygène atteint 3 ml/Kg/mn, au dessous l'effet est nul.

- Pour un débit d'oxygène constant, obtenu par l'injection de volumes différents de S.O. de titres variables, le rendement de la transformation a tendance à diminuer lorsque le titre du S.O. augmente : par exemple pour un débit d'oxygène de 6 ml/kg/mn le pourcentage de transformation est maximum avec le S.O. à 1 volume, il décroît avec les S.O. de titre supérieur 1,5 et 2,5 volumes.

Le rendement s'améliore lorsque le titre de la solution diminue à condition que le débit d'oxygène reste suffisant.

- Avec un S.O. de titre faible (0,5 vol) on a un rendement de transformation de l'HbCO en HbO₂ élevé et des risques emboligènes mineurs, mais un danger de surcharge hydrique qui limite le volume d'oxygène perfusé. On dispose ainsi d'un S.O. dont le rendement est élevé, mais qui ne peut apporter qu'un volume d'oxygène relativement faible, ce qui réduit l'efficacité globale de la thérapeutique.

- Avec les S.O. de titre plus élevé (2,5 vol.) le rendement diminue et les

risques emboligènes augmentent considérablement si des précautions ne sont pas prises, alors que le risque de surcharge aqueuse diminue. On dispose donc d'un S.O. qui apporte un volume d'oxygène plus important pour le même volume liquidien, ce qui augmente l'efficacité globale de la thérapeutique, bien que le rendement de transformation de l'HbCO en HbO₂ par minute soit réduit par rapport au cas précédent.

Notre étude aboutit à la conclusion que, chez le lapin l'utilisation du S.O. 1 vol. avec un débit d'oxygène de 7 ml/mn/kg appliqué pendant 1 minute, permet une chute de HbCO représentant environ 25 % de la valeur initiale de l'intoxication sanguine.

Seule l'expérimentation sur des animaux de taille comparable à celle de l'Homme pourrait déterminer si la dilution provoquée in vivo par le flux sanguin plus important, est suffisante pour faire tolérer un produit de titre plus élevé. Il se pourrait qu'inversement dans de telles conditions, l'usage de S.O. à 1 vol. ou 1,5 vol. se révélât au contraire insuffisant, du fait d'une dilution trop importante du produit in vivo.

5° Mécanisme d'action du S.O.

L'efficacité du S.O. est en rapport avec l'élévation de la pO₂ qu'il entraîne. Or l'étude de la pO₂ artérielle montre que celle-ci n'est pas modifiée, ni pendant, ni après l'injection intraveineuse du S.O. On peut donc penser que l'élévation de la pO₂ qui assure la transformation de l'HbCO en HbO₂ est très transitoire et ne dure que le temps nécessaire au sang pour parcourir la distance qui sépare le point d'injection, des capillaires pulmonaires, au niveau desquels la pO₂ sanguine s'équilibre avec la pO₂ alvéolaire.

L'ensemble de nos expériences confirme ceci : le temps pendant lequel se manifeste l'activité du produit se limite à la durée de l'injection; enfin, l'aspect du reste de la courbe de disparition de la carboxyhémoglobine n'a jamais été modifié d'une manière sensible par les injections de S.O. quel qu'en soit le titre.

6° Application du sérum oxygéné au traitement de l'intoxication oxycarbonée.

Notre étude a démontré que l'application du traitement par S.O. à 1 vol., permet en toute sécurité, chez le lapin de ramener en 2 minutes, le taux d'HbCO à une valeur mettant l'animal hors de danger, quel que soit le degré initial de l'intoxication sanguine puisque chaque minute de traitement fait baisser de 25 % environ le taux d'HbCO.

Ces résultats représentent l'aboutissement d'un travail qui revêt un caractère de première investigation et ne permet pas à lui seul, à notre avis, une transposition directe de la technique mise au point chez le lapin, à d'autres espèces biologiquement différentes et en particulier à l'Homme. Nous estimons personnellement que des essais en clinique humaine, doivent obligatoirement passer par l'intermédiaire d'expériences sur des espèces anatomiquement comparables.

Nous avons fait ressortir par exemple le rôle que pouvait jouer l'éloignement du point d'injection du coeur, ce facteur étant évidemment en rapport direct avec l'anatomie et la taille de l'espèce considérée.

Enfin l'utilisation du produit doit s'envisager en fonction de l'état circulatoire du sujet .

A plusieurs reprises nous avons fait ressortir l'influence des facteurs hémodynamiques sur la tolérance des S.O.

Bien que nous n'ayons pas abordé expérimentalement le problème de la défaillance cardiaque associée à l'intoxication oxycarbonée, nous sommes en droit de nous demander comment réagirait un organisme dans un tel état. Ne serait-ce pas une contre-indication formelle à l'application de tout traitement par S.O., puisqu'alors ce produit disposerait d'un temps suffisant pour libérer des macrobulles emboligènes ? Au contraire, le S.O. ne permettrait-il pas de passer un cap délicat, à condition d'en diminuer le débit d'injection ou le titre ?

Enfin sur un plan plus théorique que pratique il est vrai, un shunt cardiaque droit-gauche serait en principe une contre indication à l'usage de S.O. puisque tout se passerait alors, comme si une partie de l'injection était pratiquée par voie artérielle, ce dont justement nous avons souligné le risque.

En définitive, notre exploration peut être considérée comme l'abord d'un moyen thérapeutique nouveau et particulièrement efficace de l'intoxication oxycarbonée, traitement d'urgence complétant les méthodes classiques d'oxygénothérapie ; mais cette application ne doit pas être restrictive et nous espérons avoir contribué en l'étudiant, à faire se développer dans d'autres domaines, une voie particulière de l'oxygénothérapie encore pleine d'incertitudes certes, mais sûrement pleine de promesses.

Va, pour autorisation de dépôt
Lamouret

2^e novembre 1972

B I B L I O G R A P H I E

- De l'Emploi du Peroxyde d'Hydrogène en Oxygénothérapie d'Urgence ;
Expérimentation chez le Lapin : Innocuité et Efficacité des Injections
d'Eau Oxygénée Diluée,
par M. Renée BOISSEAU, présentation faite par M. Pierre LEPINE
"Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine", n° 7, 8 , 1967
- Traitement de l'Intoxication Oxycarbonée Aigüe.
M. GAULTIER, T. EFTHIMION, ML EFTHIMION VERNARDET.
"Revue du Praticien", T XIV, n° 31 bis.
- Précis de Biologie Animale.
M. ARON et P. GRASSE.
- Les Intoxications.
P. DARDENNE.
- Physiologie.
KAYSER - T III.
- Explorations Biologiques en Pédiatrie.
C. POLONOWSKI et J. COLIN.
- Oxygénothérapie Hyperbare.
JF. MONSALLIER
"Revue du Praticien" T. XIV, n° 19.
- Semi-microdosage de l'oxyde de carbone dans le sang.
Technique de G. LEMOAN.
"Ann. Pharm. Fr.", 1952, 10, 269
- Dosage du chlore.
ZALL, D.M., FISHER, D., GARNER, M.O.
"Anal. Chem. 28. 1956 (1956)
- Méthode de mesure rapide du taux de méthémoglobine dans les globules rouges.
KAPLAN.
"Rev. Fr. Et. Clin. Biol." 10, 856, 1965.
- Oxford Medical Publications : SAMSON Wright's Applied Physiology -11th Edition
Revised by CYRIL, KEEP and NEIL Eric.
- Biologie générale
"Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris" T. "A"
- Traité de Pharmacie Clinique
P. LEBEAU et M.M. JANOT.
- Toxicologie Clinique et Médico-Légale à l'usage du Médecin Praticien.
DESMAREZ J.J.
"Presses Universitaires de Bruxelles".

- Formulaire de Thérapeutique et de Pharmacologie.
LOEPER M. et LESURE J.
- Biochimie Médicale.
BOULANGER, POLONOWSKI, TAYEAU, MANDEL, BISERTE.
- Comprehensive Biochemistry. Biologival Oxidations.
FLORKIN and ELMER H. STOTZ
(Elsevier Publishing Company).
- Thèse de Doctorat en Médecine
LEFORT A. G.
- Hemoglobin from other Species
Animal Review of Biochemistry, 1970, vol 39
- The Oxygen-Combining Capacity of Hemoglobin.
Anesthesiology. Vol 36 n° 2 - February 1972
SCHERRER M. , BACHOFEN H.
- Influence of Oxygen and Carbon Monoxide Concentrations on Blood Carboxy-
hemoglobine Saturation.
LEE RODKEY F., COLLISON Harold A and O'NEAL John D.
Laboratory of Analytical Biochemistry, U.S. Naval Medical Research
Institute, Bethesda, Maryland 20 014.

